

KARDIALE RESYNCHRONISATIONSTHERAPIE:

IMPLANTATIONSTECHNIK

UND

PRÄDIKTOREN DES KLINISCHEN VERLAUFS

Habilitationsschrift

vorgelegt am

der Medizinischen Fakultät

der Friedrich-Schiller-Universität Jena

von

Dr. med. Ralf Surber

aus Gotha

INHALTSVERZEICHNIS

Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen	5
1. Einleitung.....	6
1.1. Herzinsuffizienz.....	6
1.1.2. Definition, Epidemiologie und Prognose.....	6
1.1.3. Medikamentöse Behandlung.....	7
1.1.4. Nichtmedikamentöse Behandlung	8
1.2. Kardiale Resynchronisationstherapie bei Herzinsuffizienz.....	9
1.2.1. Mechanismen der kardialen Asynchronie.....	9
1.2.2. Historische Entwicklung.....	11
1.2.3. Transvenöse Implantationstechnik	11
1.2.4. Indikationsstellung, Patientenkollektiv.....	12
1.2.5. Effekte der kardialen Resynchronisationstherapie	14
1.2.5.1. Akute hämodynamische Effekte	14
1.2.5.2. Klinische Parameter	15
1.2.5.3. Mortalität	17
1.2.6. Biventrikuläre oder ausschließlich linksventrikuläre Stimulation?.....	18
2. Zielstellung	20
2.1. Implantationstechnik.....	20
2.2. Prädiktoren des klinischen Verlaufs	20
3. Materialien und Methoden	22
3.1. Patientenauswahl	22
3.2. Grunderkrankung	22
3.3. Elektrokardiogramm	23
3.4. Echokardiographie	24
3.5. Implantation der Aggregate zur kardialen Resynchronisationstherapie	25
3.5.1. Aggregate.....	25
3.5.2. Elektroden.....	26
3.5.3. Sondierung des Koronarsinus	26
3.5.4. Darstellung und Vermessung des Koronarsinus und seiner Seitäste.....	27
3.5.5. Linksventrikuläre Elektrodenlage.....	28
3.6. Programmierung der Aggregate.....	28
3.6.1. Bradykardie-Parameter	28
3.6.1.1. Grundfrequenz, Frequenzanpassung.....	28
3.6.1.2. Management bei permanentem Vorhofflimmern	29
3.6.1.3. Atrioventrikuläres (AV-) und interventrikuläres (VV-) Intervall.....	29
3.6.2. ICD-Programmierung	30
3.7. Nachbeobachtung.....	31
3.7.1. Aggregatkontrollen	31
3.7.2. Mortalität	32

3.7.3. Klassifizierung einer klinischen Verbesserung.....	33
3.7.4. Einteilung nach Indikation gemäß aktueller Richtlinien	33
3.8. Statistik	34
4. Ergebnisse.....	36
4.1. Charakterisierung der untersuchten Patientengruppe	36
4.2. Morphologie des Koronarsinus.....	38
4.2.1. Diameter.....	38
4.2.2. Anzahl und Morphologie der ventrikulären Seitäste	39
4.3. Implantation der Aggregate zur kardialen Resynchronisationstherapie	40
4.3.1. Operationsdauer, Röntgen-Durchleuchtungszeit	40
4.3.2. Sondierung des Koronarsinus	41
4.3.2.1. Selektive Sondierung proximal mündender, posteriorer Koronarsinus-Venen	42
4.3.2.2. Inzidenz und Bedeutung einer Venenklappe am Koronarsinus-Ostium	44
4.3.3. Elektrodenplatzierung	45
4.3.4. Linksventrikuläre Reizschwelle.....	45
4.3.5. Vergleich verschiedener linksventrikulärer Elektroden	46
4.3.6. Komplikationen	47
4.4. Klinischer Verlauf unter kardialer Resynchronisationstherapie	49
4.4.1. Mortalität	49
4.4.1.1. Mortalitätsrate	49
4.4.1.2. Todesursachen	50
4.4.1.3. Prädiktoren.....	51
4.4.1.3.1. Indikationen gemäß Richtlinien.....	51
4.4.1.3.2. Elektrodenlage	52
4.4.1.3.3. NYHA-Stadium vor Implantation	53
4.4.1.3.4. Multivariate Prädiktoren	55
4.4.2. Kardiale Dekompensationen.....	58
4.4.3. Tod jeder Ursache und Zeit bis zur ersten kardialen Dekompensation	59
4.4.4. Klinische Belastbarkeit	59
4.4.4.1. Klinische Responder sechs Monate nach Implantation	59
4.4.4.1.1. Prädiktoren.....	61
4.4.4.2. Klinische Responder im Langzeitverlauf	64
4.4.5. Synkopen	67
4.4.5.1. Inzidenz.....	67
4.4.5.2. Zeitliches Auftreten	68
4.4.5.3. Prädiktoren.....	69
4.4.5.3.1. Linksventrikuläre Ejektionsfraktion	69
4.4.5.3.2. Synkopen vor Implantation.....	69
4.4.5.3.3. Grunderkrankung	70
4.4.5.3.4. Elektrokardiogramm	70
4.4.5.3.5. Ventrikuläre Arrhythmien vor Implantation	71
4.4.5.3.6. Multivariate Prädiktoren	72
4.4.5.4. Prognostische Wertigkeit.....	72
4.4.5.5. Ätiologie nicht rhythmogener Synkopen	72
4.4.6. Ventrikuläre Tachyarhythmien	73

4.4.6.1. Inzidenz.....	73
4.4.6.2. Zeitliches Auftreten	74
4.4.6.3. Prädiktoren.....	74
4.4.6.3.1. Linksventrikuläre Ejektionsfraktion	74
4.4.6.3.2. Grunderkrankung	74
4.4.6.3.3. Elektrokardiogramm	75
4.4.6.3.4. Ventrikuläre Arrhythmien vor Implantation	77
4.4.6.3.5. Multivariate Prädiktoren	77
4.4.6.4. Prognostische Wertigkeit.....	78
4.4.7. Inadäquate ICD-Therapien	79
5. Diskussion	82
5.1. Morphologie des Koronarsinus.....	82
5.2. Implantation: Erfolgsrate und Komplikationen	84
5.3. Mortalität	87
5.4. Kardiale Dekompensationen.....	93
5.5. Klinische Belastbarkeit	93
5.6. Synkopen	98
5.7. Ventrikuläre Tachyarhythmien	100
5.7.1. Inadäquate ICD-Therapien	102
6. Zusammenfassung	103
7. Akronyme zitierter Studien zur kardialen Resynchronisationstherapie	108
8. Literaturverzeichnis	110
Selbstständigkeitserklärung.....	128
Danksagung	129
Lebenslauf	130

VERZEICHNIS DER VERWENDETEN ABKÜRZUNGEN

AV	atrioventrikulär
CI	Konfidenzintervall
CRT	kardiale Resynchronisationstherapie (cardiac resynchronization therapy)
EP	Elektrophysiologie
HTX	Herztransplantation
ICD	implantierbarer Cardioverter-Defibrillator
KMP	Kardiomyopathie
LVED	linksventrikulärer enddiastolischer Diameter
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
NYHA	New York Heart Association
PM	Schrittmacher (pacemaker)
SD	Standardabweichung
VF	Kammerflimmern (ventricular fibrillation)
VT	ventrikuläre Tachykardie
VTA	ventrikuläre Tachyarhythmie

1. EINLEITUNG

1.1. HERZINSUFFIZIENZ

1.1.2. Definition, Epidemiologie und Prognose

Der Begriff Herzinsuffizienz bezeichnet klinisch das Vorhandensein von typischen Herzinsuffizienzsymptomen (z.B. Dyspnoe, Müdigkeit, Flüssigkeitsretention) in Ruhe oder unter körperlicher Belastung bei Vorliegen objektiver Hinweise auf eine kardiale Dysfunktion. Pathophysiologisch ist das Herz nicht mehr in der Lage, die Gewebe mit ausreichend Blut und damit Sauerstoff zu versorgen (*Hoppe et al. 2005*).

Die Herzinsuffizienz stellt eine der häufigsten internistischen Erkrankungen dar. Allein in Europa leiden ca. 10 Millionen Menschen an einer Herzinsuffizienz. Die Herzinsuffizienz ist eine Erkrankung des höheren Lebensalters, sie betrifft ca. 2 bis 5% der 65- bis 75-Jährigen und ca. 10% der über 80-Jährigen (*McMurray and Stewart 2000*).

Die Prognose der Herzinsuffizienz hat sich in den letzten Jahrzehnten durch neue Therapien verbessert, ist jedoch noch immer schlecht. So beträgt die Fünf-Jahres-Mortalität bei Männern 54% und bei Frauen 40% (*Levy et al. 2002*). Die Mortalität ist vom Stadium der Herzinsuffizienz abhängig, so versterben bei schwerer Herzinsuffizienz (Stadium NYHA III/IV) bis zu 57% der Patienten nach 18 Monaten (*Bouvy et al. 2003*). Bei Patienten mit schwerer, aber stabiler Herzinsuffizienz unter Betarezeptorenblocker-Therapie liegt die Mortalität bei 11,8% nach 16 Monaten (*CIBIS-II 1999*). Jedes Jahr sterben in den Ländern der Europäischen Union mehr Menschen an Herzinsuffizienz als an allen Karzinom-Entitäten zusammen (*Murdoch et al. 1998*). Auch die Lebensqualität herzinsuffizienter Patienten ist schwer eingeschränkt und insgesamt schlechter als bei Patienten mit Diabetes mellitus, Arthrose oder chronischen Lungenerkrankungen (*Stewart et al. 1989*). Kardiale Dekompensationen führen zu häufigen, langen Krankenhausaufenthalten und stellen damit eine hohe ökonomische Belastung jedes Gesundheitssystems dar.

1.1.3. Medikamentöse Behandlung

Neben Allgemeinmaßnahmen, wie zum Beispiel der Kontrolle des Körpergewichts und der täglichen Trinkmenge, hat die medikamentöse Behandlung der Herzinsuffizienz einen entscheidenden Stellenwert.

Durch die Einführung der ACE-Hemmer in die Behandlung der Herzinsuffizienz in den Stadien NYHA II-IV konnte eine Reduktion der Mortalität um 16-31% erreicht werden (*Cohn et al. 1991; CONSENSUS 1987; SOLVD 1991*). Sogar beim Vorliegen einer asymptomatischen linksventrikulären Dysfunktion (Stadium NYHA I) sind ACE-Hemmer präventiv wirksam (*SOLVD 1991*). Bei Unverträglichkeit von ACE-Hemmern können alternativ Angiotensin II-Typ 1-Rezeptorantagonisten eingesetzt werden (sogenannte Sartane). Für diese Medikamente wurde gezeigt, dass sie den ACE-Hemmern bezüglich der Senkung der Mortalität gleichwertig, jedoch nicht überlegen sind (*Cohn and Tognoni 2001; Pitt et al. 2000*).

Durch die Einführung der Betarezeptorenblocker (Bisoprolol, Carvedilol und Metoprolol) in den 90er Jahren ist eine weitere Mortalitätsreduktion bei Patienten im Stadium NYHA II-IV der Herzinsuffizienz gezeigt worden (*CIBIS-II 1999; Packer et al. 1996a; Waagstein et al. 1993*).

Weiterhin konnte für Patienten mit einer Herzinsuffizienz in den Stadien NYHA III oder NYHA IV gezeigt werden, dass Spironolacton in niedriger Dosierung zu einer Mortalitätssenkung um 11% führt (*Pitt et al. 1999*). Dieser Effekt beruht nicht auf der diuretischen Wirkung von Spironolacton, sondern auf einer Myokardprotektion (Verhinderung der fortschreitenden Fibrose im Myokard).

Diuretika sind zur Behandlung einer Kongestion (pulmonale Stauung, Ödeme) und damit zur Verbesserung der Belastbarkeit indiziert. Eine Mortalitätsreduktion konnte für diese Medikamentengruppe nicht bewiesen werden.

Kalziumantagonisten können die Mortalität bei Herzinsuffizienz ebenfalls nicht senken (*Figulla et al. 1996; Packer et al. 1996b*).

Auch Digoxin führte in einer großen kontrollierten Untersuchung nicht zur Senkung der Mortalität (*DIG-Trial 1997*). Die Rate stationärer Wiederaufnahmen wegen progredienter Herzinsuffizienz kann durch eine Digoxin-Medikation jedoch signifikant verringert werden. Digitalis ist die einzige bislang untersuchte positiv inotrope Substanz, deren Langzeitgabe nicht zu einer Exzessmortalität führt. Andere oral

verfügbare positiv inotrope Substanzen wie Phosphodiesterasehemmer (z.B. Milrinon) und dopaminerge Substanzen wie Ibopamin führten in randomisierten Studien jeweils zu einer erhöhten Mortalität (*Hampton et al. 1997; Packer et al. 1991*).

Auch neue, pathogenetisch orientierte medikamentöse Therapieansätze konnten bisher nicht überzeugen. So führte die Behandlung mit Wachstumshormon oder Immunglobulin bei der idiopathischen dilatativen Kardiomyopathie nicht zu einer Mortalitätssenkung (*McNamara et al. 2001; Osterziel et al. 1998*).

1.1.4. Nichtmedikamentöse Behandlung

Die Herztransplantation (HTX) ist unverändert der Goldstandard zur Behandlung der terminalen Herzinsuffizienz (*Costanzo et al. 1995*). Der Widerspruch zwischen der Anzahl potenziell für eine Transplantation infrage kommender Patienten und der Verfügbarkeit von geeigneten Spenderorganen hat sich in den letzten Jahren weiter verschärft. Die HTX ist für ältere Patienten (grundsätzlich >65 Jahre) nicht mehr indiziert, obgleich gerade in dieser Patientengruppe eine hohe Prävalenz der Herzinsuffizienz vorliegt.

Aufgrund der nur limitierten Anwendbarkeit der HTX werden in zunehmendem Maße auch linksventrikuläre Unterstützungssysteme („left ventricular assist device“) bei terminaler Herzinsuffizienz implantiert (*Goldstein et al. 1998*). Diese Systeme unterstützen den linken Ventrikel, indem sie Blut aus dem Apexbereich des linken Ventrikels ansaugen und in die Aorta ascendens oder descendens pumpen. Hintergrund des Einsatzes von linksventrikulären Unterstützungssystemen war bislang die Überbrückung bis zur HTX („bridging to transplant“). Mit der Verfügbarkeit komplett implantierbarer Systeme wurde auch die definitive Versorgung terminal herzinsuffizienter Patienten möglich, die für eine HTX nicht in Betracht kommen. Jedoch zeigte sich in der REMATCH-Studie (*Rose et al. 2001*), dass durch die Implantation eines linksventrikulären Unterstützungssystems bei Patienten im Stadium NYHA IV nach zwei Jahren keine signifikante Änderung der Mortalität gegenüber einer medikamentösen Therapie erreicht werden konnte. Das Hauptproblem dieser Systeme ist die hohe Rate septischer und embolischer Komplikationen, so dass dies derzeit noch keine echte Alternative zur Versorgung terminal herzinsuffizienter Patienten darstellt.

1.2. KARDIALE RESYNCHRONISATIONSTHERAPIE BEI HERZINSUFFIZIENZ

1.2.1. Mechanismen der kardialen Asynchronie

Erregungsausbreitungsstörungen sind bei Herzinsuffizienz häufig und können zu einer gestörten Kontraktion des linken Ventrikels und damit zu einer Aggravation der Herzinsuffizienz führen. So unterscheidet man eine atrioventrikuläre (AV), eine inter- und intraventrikuläre Asynchronie bzw. Dyssynchronie (*Cazeau et al. 2003; Yu et al. 2002*).

Bei einer verlängerten Überleitungszeit vom Vorhof auf den Ventrikel (AV-Block I°) kann es zu einer ineffektiven atrialen Kontraktion kommen (sogenannte „Vorhoffropfung“), dies bezeichnet die atrioventrikuläre Asynchronie.

Es wurde schon früh versucht, diese Asynchronie bei Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie mittels einer konventionellen Herzschrittmachertherapie durch eine Verkürzung des AV-Intervalls zu behandeln. So konnten Untersuchungen an kleinen Patientengruppen einen günstigen klinischen Effekt zeigen (*Brecker et al. 1992; Hochleitner et al. 1992*), in nachfolgenden Studien konnten diese Ergebnisse jedoch nicht bestätigt werden (*Gold et al. 1995; Linde et al. 1995*). Erklärbar ist dies durch die angewandte konventionelle rechtsventrikuläre Stimulation. Die dabei erzeugte inhomogene Kontraktion des linken Ventrikels (intraventrikuläre Dyssynchronie) hebt den positiven hämodynamischen Effekt der atrioventrikulären Synchronisation wieder auf. Dass eine permanente rechtsventrikuläre Stimulation ungünstig ist, wurde in mehreren Studien gezeigt. So war in einem Patientenkollektiv mit einem implantierten Cardioverter-Defibrillator (ICD) und eingeschränkter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF) eine AV-sequenzielle rechtsventrikuläre Stimulation mit einer höheren Mortalität und Hospitalisierungsrate assoziiert (*Wilkoff et al. 2002*). Bei pädiatrischen Patienten bewirkt eine permanente rechtsventrikuläre Stimulation (im Median 10 Jahre) eine Verschlechterung der linksventrikulären Funktion (*Tantengco et al. 2001*).

Diese intra- und interventrikuläre Asynchronie wird nicht nur „iatrogen“ durch eine rechtsventrikuläre Stimulation erzeugt. Bei Patienten mit Herzinsuffizienz treten intraventrikuläre Erregungsausbreitungsstörungen häufig auf. Diese zeigen sich durch

eine Verbreiterung des QRS-Komplexes, meist in Form eines Linksschenkelblocks. Es kommt zu einer mechanischen intraventrikulären Asynchronie mit einer verspäteten Kontraktion der lateralen Wand des linken Ventrikels und damit zu einer Verschlechterung des Schlagvolumens (*Kass 2005*). Diese intraventrikuläre Asynchronie ist nicht nur ein Marker für den Schweregrad einer Herzinsuffizienz, sondern sie hat auch prognostische Bedeutung: So war in einer Herzinsuffizienzpopulation (3471 Patienten) eine Verbreiterung des QRS-Komplexes mit einer schlechteren LVEF assoziiert (*Shenkman et al. 2002*). In dieser Population hatten 25% der Männer und 17% der Frauen einen verbreiterten QRS-Komplex. In einem italienischen Herzinsuffizienz-Register (*Baldasseroni et al. 2002*) mit 5517 Patienten hatten 25% einen Linksschenkelblock. Das Vorhandensein eines Linksschenkelblocks war in diesem Register ein unabhängiger Prädiktor einer erhöhten Gesamtmortalität (1,7-fache Mortalität nach einem Jahr). Auch die Breite des QRS-Komplexes ist ein unabhängiger Prädiktor der Mortalität. In einer retrospektiven Studie (*Kalahasti et al. 2003*) von Patienten mit eingeschränkter linksventrikulärer LVEF ging eine QRS-Breite von ≥ 130 ms mit einer Verdoppelung der Mortalität nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von drei Jahren einher. Jede weitere Verbreiterung des QRS-Komplexes um 10 ms war mit einer weiteren Steigerung der Mortalität von 10% assoziiert. Auch die zunehmende Verbreiterung des QRS-Komplexes im Verlauf stellt einen unabhängigen Prädiktor einer erhöhten Mortalität bzw. Notwendigkeit einer Herztransplantation dar. So war eine Verbreiterung des QRS-Komplexes um $\geq 0,5$ ms/Monat mit einer schlechteren Prognose verbunden (*Grigioni et al. 2002*). Die Daten des Nachweises einer ventrikulären Dyssynchronie bei einer Subgruppe der Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz führte zum Konzept der kardialen Resynchronisationstherapie (CRT). Hierbei wird durch eine Stimulation des linken Ventrikels bzw. beider Ventrikel eine Resynchronisation der bestehenden intraventrikulären Asynchronie erreicht. Gleichzeitig wird eine eventuell bestehende atrioventrikuläre Asynchronie durch eine Optimierung der AV-Überleitungszeit ohne die negativen Effekte einer ausschließlich rechtsventrikulären Stimulation korrigiert.

1.2.2. Historische Entwicklung

Im Gegensatz zu anderen neuen Therapieformen ging der CRT keine tierexperimentelle Phase voraus. *Foster et al. (1995)* konnten zeigen, dass bei Patienten nach einer Herzoperation durch epikardial auf dem linken und rechten Ventrikel aufgebrachte Stimulationsdrähte das Herzminutenvolumen unter einer biventrikulären gegenüber einer ausschließlich rechtsventrikulären Stimulation anstieg. Es folgte bald eine Studie mit chronisch implantierten epikardialen linksventrikulären Elektroden bei acht Patienten mit schwerster Herzinsuffizienz und verbreitertem QRS-Komplex (*Cazeau et al. 1996*). Auch hier konnte eine akute Verbesserung des Herzminutenvolumens erreicht werden, die überlebenden Patienten zeigten eine klinische Besserung. Um die Invasivität und Morbidität der Implantation der linksventrikulären Elektrode zu minimieren, wurde nach alternativen Zugangsmöglichkeiten zur Stimulation des linken Ventrikels gesucht. Da die ventrikulären Seitäste des Koronarsinus transvenös erreichbar sind, zeigten *Daubert et al. (1998)* die Möglichkeit einer vollständig transvenösen Implantation der linksventrikulären Elektrode auf.

Eine weitere Implantationstechnik, die sich aufgrund der potenziellen embolischen Komplikationen jedoch nicht durchgesetzt hat, ist eine endokardiale Platzierung der Elektrode im linken Ventrikel (*Leclercq et al. 1999*). Hierbei wird nach Punktion des interatrialen Septums die Elektrode im linken Ventrikel verankert. Alle Patienten benötigen eine orale Antikoagulation, die aber sicher das Risiko systemisch-arterieller Embolien nicht vollständig verhindern kann. Die Methode hat jedoch den theoretischen Vorteil, dass die Stimulation des linken Ventrikels an der hämodynamisch günstigsten Stelle im linken Ventrikel erfolgen kann.

1.2.3. Transvenöse Implantationstechnik

Die transvenöse Implantation der linksventrikulären Elektrode über den Koronarsinus ist derzeit das Standardverfahren zur linksventrikulären Stimulation. Nur bei einem Fehlschlagen dieser Technik wird eine epikardiale Elektrodenanlage über eine Thorakotomie/Thorakoskopie angewandt.

Für die erfolgreiche transvenöse Implantation der linksventrikulären Elektrode ist die Kenntnis der Anatomie des Koronarsinus und seiner Seitäste erforderlich. Dies wird in

den meisten Fällen durch eine retrograde Darstellung des Koronarsinus mit Kontrastmittel erreicht (*Meisel et al. 2001*), kann aber auch durch eine antegrade Durchlaufangiographie bei der Darstellung der linken Herzkranzarterie erfolgen (*Gilard et al. 1998*). Es ist auch eine präoperative Darstellung des Koronarsinus mittels Elektronenstrahl-Computertomographie zur Planung des operativen Vorgehens möglich (*Mao et al. 2005*).

Das Standardverfahren zum Auffinden des Koronarsinus ist die Sondierung mit einem Führungskatheter, wobei verschieden geformte Modelle zur Verfügung stehen. Die Sondierung ist meist mit einem erheblichen Verbrauch von Kontrastmittel verbunden (in einer Studie von *Meisel et al. 2001* im Mittel 169 ml pro Implantation). Dies kann bei schwer herzinsuffizienten Patienten mit häufig bereits eingeschränkter Nierenfunktion zu einer zusätzlichen Morbidität aufgrund einer Nephrotoxizität des Kontrastmittels führen.

Nach der Sondierung des Koronarsinus wird ein geeigneter Seitast sondiert (meist mittels eines dünnen Führungsdrahtes) und die Elektrode in ihrer Position verankert („over the wire“-Technik). Die feste Verankerung in dem ventrikulären Seitast des Koronarsinus wird entweder durch eine gebogene Form des distalen Teils der Elektrode oder durch eine Verankerung in einem kleinen Endast sichergestellt.

1.2.4. Indikationsstellung, Patientenkollektiv

Die Indikation zur CRT besteht derzeit bei einem Patientenkollektiv mit schwerer Herzinsuffizienz Stadium NYHA III/IV, einer eingeschränkten LVEF von <35% sowie einem verbreitertem Kammerkomplex.

Die „klassische“ Indikation beschränkt sich hierbei auf Patienten im Sinusrhythmus und einem Linksschenkelblock mit einer QRS-Breite von >150 ms, da diese Patienten sowohl von einer AV-Synchronisierung als auch von einer intraventrikulären Resynchronisation profitieren (*Lemke et al. 2005*).

Über die Prävalenz dieser Subgruppe von Patienten mit Herzinsuffizienz, die von einer CRT profitieren können, gibt es mehrere retrospektive Untersuchungen: So erfüllten von allen Patienten, die innerhalb eines Jahres in einem großen allgemeinen Krankenhaus in Großbritannien wegen einer Herzinsuffizienz behandelt wurden,

ca. 10% die Kriterien für eine biventrikuläre Stimulation (*Farwell et al. 2000*). In dieser Untersuchung war jedoch das Kriterium einer LVEF <35% nicht gefordert, außerdem wurde nicht analysiert, ob die Herzinsuffizienz optimal medikamentös behandelt worden war.

Bei einem Patientenkollektiv (n=7121), bei dem eine elektive Herzkatheteruntersuchung durchgeführt wurde, war die Kombination eines Linksschenkelblocks mit einer LVEF <35% bei 1,4% der Patienten nachweisbar (*Erdogan et al. 2003*). Hier muss allerdings einschränkend bemerkt werden, dass in dieser Untersuchung sicher eine Selektion von Patienten erfolgte, und dass Patienten mit Angina pectoris gegenüber der allgemeinen Bevölkerung überrepräsentiert waren.

Wenn man außer der eingeschränkten LVEF (<35%), einer Herzinsuffizienz Stadium III/IV und einem verbreiterten QRS-Komplex (≥ 120 ms) auch das Vorhandensein eines Sinusrhythmus und einer optimalen Herzinsuffizienzmedikation fordert, ist das Patientenkollektiv für eine CRT relativ klein. So wurden diese Kriterien nur von 3% aller mit der Erstdiagnose einer Herzinsuffizienz aus dem Krankenhaus entlassenen und von 21% aller in einer spezialisierten Herzinsuffizienz-Klinik behandelten Patienten erfüllt (*McAlister et al. 2006*). In einer Patientenkohorte mit idiopathischer dilatativer Kardiomyopathie (*Grimm et al. 2003*) erfüllten 7% aller Patienten die strengeren Eingangskriterien für eine CRT (Stadium NYHA III/IV, LVEF <35%, Sinusrhythmus und kompletter Linksschenkelblock mit einer QRS-Breite ≥ 150 ms), entsprechend einer Klasse I-Indikation der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (*Lemke et al. 2005*). Bei Einbeziehung relativer Indikationen (QRS-Breite ≥ 120 ms unabhängig von der Art des Schenkelblocks, Vorhofflimmern) erfüllten 14% dieser Patienten die Eingangskriterien für eine CRT.

Insgesamt kann man davon ausgehen, dass ca. 1-2% aller Patienten mit einer Herzinsuffizienz die Indikation für eine CRT aufweisen. Betrachtet man nur die Subgruppe mit einer systolischen Herzinsuffizienz aufgrund eines dilatierten und kontraktionsgeminderten linken Ventrikels, so erhöht sich die Prozentzahl auf ca. 10%.

1.2.5. Effekte der kardialen Resynchronisationstherapie

1.2.5.1. Akute hämodynamische Effekte

Bei einer vorbestehenden intraventrikulären Dyssynchronie führt die linksventrikuläre Stimulation zu einer Resynchronisation mit einer Verbesserung des Schlagvolumens. Dies konnte anhand des Anstiegs der Blutdruckamplitude („pulse pressure“) als Surrogat des Schlagvolumens sowie einer höheren maximalen Druckerhöhungsteilheit (dp/dt_{\max}) im linken Ventrikel nachgewiesen werden (*Kass et al. 1999*). Der Effekt war umso größer, je breiter der unstimulierte QRS-Komplex als Marker der Dyssynchronie war. Hierbei handelt es sich um „beat to beat“-Effekte, die Veränderungen sind unmittelbar mit Anschalten der Stimulation messbar. *Blanc et al. (1997)* konnten nachweisen, dass es unter biventrikulärer Stimulation zu einer Verminderung des pulmonalkapillären Druckes und einer Verkleinerung der v-Welle in der pulmonalkapillären wedge-Position kommt. Diese Messungen zeigen eine Verminderung der Vorlast des linken Ventrikels und eine Verringerung einer bestehenden Mitralinsuffizienz an. Der akute hämodynamische Effekt ist jedoch auch vom Ort der linksventrikulären Stimulation abhängig. So führte eine anteriore, Septum-nahe Stimulation im Vergleich zu einer Stimulation an der freien Wand des linken Ventrikels zu einem deutlich geringeren Anstieg der dp/dt_{\max} (*Butter et al. 2001*), was als Hinweis einer besseren Resynchronisation durch eine Stimulation der freien Wand des linken Ventrikels zu werten ist. Dies ist auch unter pathophysiologischen Erwägungen sinnvoll: Die Stimulation sollte immer im Bereich der späten intrinsischen Aktivierung erfolgen, also im Bereich der freien Wand des linken Ventrikels. Weiterhin konnte in akuten hämodynamischen Untersuchungen die Bedeutung einer AV-Synchronisierung im Rahmen einer CRT nachgewiesen werden. Die dp/dt_{\max} ist unter biventrikulärer Stimulation auch vom programmierten AV-Intervall abhängig (*Auricchio et al. 2002a,b*), so dass eine Optimierung dieses Intervalls durch eine Synchronisierung der atrialen und ventrikulären Kontraktion zur Auswurfssteigerung des linken Ventrikels führt. Es konnte auch nachgewiesen werden, dass sich neben der systolischen Funktion auch die diastolische Funktion unter einer biventrikulären Stimulation verändert. Echokardiographische Parameter der diastolischen Funktion, wie die diastolische Füllungszeit und Charakteristika des passiven mitralen Einstroms, verbesserten sich

unmittelbar nach Beginn der biventrikulären Stimulation (Waggoner et al. 2005). Dieser Effekt war allerdings auf Patienten mit hohen enddiastolischen Drucken vor der Stimulation begrenzt.

1.2.5.2. Klinische Parameter

Die klinische Verbesserung nach drei oder sechs Monaten CRT wurde in den ersten randomisierten Studien *PATH-CHF* (Auricchio et al. 1999), *PATH-CHF II* (Auricchio et al. 2003), *MUSTIC* (Cazeau et al. 2001) in einem cross-over-Design überprüft. In der doppelblinden, randomisierten *MIRACLE*-Studie (Abraham et al. 2002) wurde allen 453 Patienten ein Schrittmacher zur CRT implantiert, eine Aktivierung der Stimulation erfolgte aber nur bei der Hälfte der Patienten. Sowohl die Patienten als auch die behandelnden Ärzte waren bezüglich des Stimulationsmodus verblindet. Auf diese Weise konnte in den erwähnten Studien ein „Placebo-Effekt“ allein durch die Implantation eines Aggregates ausgeschlossen werden. Alle diese Studien konnten eine klinische Besserung unter CRT anhand verschiedener Parameter nachweisen. So kam es zu einer Verbesserung des NYHA-Stadiums, der Sechs-Minuten-Gehstrecke, der maximalen Sauerstoffaufnahme unter Belastung und der Dauer der körperlichen Belastbarkeit. Die Hospitalisierungsrate wegen Herzinsuffizienz war in der Therapiegruppe niedriger. Auch die Lebensqualität, gemessen anhand eines standardisierten Fragebogens (Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire Score) verbesserte sich signifikant. Allerdings gibt es in allen Studien ca. 20 bis 30% der Patienten, die nicht auf diese Therapie ansprachen (Butter 2005; Diaz-Infante et al. 2005; Lecoq et al. 2005). Da es sich bei der CRT um eine teure und nicht komplikationsfreie Therapie handelt, ist es von großer Bedeutung, diese Patienten prospektiv zu identifizieren.

Es wurden bisher verschiedene Parameter untersucht, die ein klinisches Ansprechen bzw. Nichtansprechen auf die CRT vorhersagen können. So kommt zum einen die QRS-Breite vor der Stimulation als Surrogatmarker der Dyssynchronie und die stimulierte QRS-Breite als Marker der Resynchronisation in Betracht. Für beide Parameter sind widersprüchliche Ergebnisse bekannt (Lecoq et al. 2005; Molhoek et al. 2004b; Reuter et al. 2002).

Bezüglich der Ätiologie der Herzinsuffizienz als Prädiktor der klinischen Verbesserung sind die Daten in der Literatur ebenfalls nicht einheitlich (*MIRACLE*-Studie; *Gasparini et al. 2003b*; *Lecoq et al. 2005*; *Reuter et al. 2002*; *Reuter et al. 2000*). Es erscheint unter pathophysiologischen Aspekten wahrscheinlich, dass der Effekt bei einer ischämischen Kardiomyopathie (KMP) weniger ausgeprägt ist als bei einer nichtischämischen KMP. Dies wäre durch ausgedehnte, nicht an der Kontraktion teilnehmende und nicht stimulierbare Narbenareale bei ischämischer KMP erklärbar. Ebenso erscheint es unter pathophysiologischen Aspekten sinnvoll, den linken Ventrikel an der freien Wand zu stimulieren, um den Grad der Resynchronisation zu erhöhen (siehe auch Abschnitt 1.2.5.1). In großen randomisierten Studien zur CRT wie *MIRACLE*, *COMPANION* (*Bristow et al. 2004*) und *CARE-HF* (*Cleland et al. 2005a*) finden sich keine Angaben zur Platzierung der linksventrikulären Elektrode. In kleineren Untersuchungen zeigte sich eine klinische Besserung unabhängig von der Elektrodenlage (*Gasparini et al. 2003a*; *Rossillo et al. 2004*).

Wenn man annimmt, dass das Ausmaß der Asynchronie vor der CRT ein Prädiktor eines klinischen Effektes ist, erscheint die Bestimmung der intraventrikulären Asynchronie sinnvoll. Zum einen stellt die Breite des QRS-Komplexes bei einer Linksschenkelblock-Morphologie einen Surrogat-Marker für die bestehende Asynchronie dar. Zum anderen wurden in den letzten drei bis vier Jahren eine Vielzahl echokardiographischer Methoden eingesetzt, um das Ausmaß der Asynchronie unabhängig von der QRS-Breite zu bestimmen. Eine echokardiographisch bestimmte Asynchronie korreliert jedoch auch mit der Breite des QRS-Komplexes (*Bleeker et al. 2004*). Zur Evaluierung der Asynchronie wurden sowohl konventionelle echokardiographische Verfahren als auch die Gewebedoppler-Echokardiographie (tissue Doppler imaging – TDI) verwendet. Die mit der konventionellen Echokardiographie bestimmten Asynchronie-Parameter sind zum Teil schwer analysierbar und auch von der Vor- bzw. Nachlast abhängig (Übersicht *Breithardt and Sinha 2005*). So korrelierte der Nachweis einer verzögerten Kontraktion der posterioren Wand bei *Pitzalis et al. (2005)* mit einer klinischen Verbesserung und einer besseren LVEF. *Marcus et al. (2005)* konnten dagegen für diesen Parameter keine Assoziation mit einer klinischen Verbesserung nachweisen. Hier konnte die verzögerte Kontraktion

der posterioren Wand aufgrund technischer Limitationen überhaupt nur bei 45% der Patienten sicher bestimmt werden.

Mit der TDI-Echokardiographie kann hier sicherer eine intra- und interventrikuläre Asynchronie erkannt werden. Die bisher vorliegenden Daten beziehen sich jedoch auf retrospektive Untersuchungen mit kleinen Patientenzahlen, prospektive Untersuchungen stehen noch aus (*Knebel et al. 2004*).

1.2.5.3. Mortalität

Nachdem durch eine Vielzahl von Daten belegt war, dass die CRT zu einer klinischen Verbesserung dieser schwer herzinsuffizienten Patienten führt, wurden Studien initiiert, die sich auch mit der Frage der Mortalität unter der CRT beschäftigten. Zum einen musste gezeigt werden, dass diese Therapie nicht zu einer Exzessmortalität führt (*vide infra*). Wenn andererseits sogar gezeigt werden kann, dass die CRT zu einer Verringerung der Mortalität führt, würde dies den Stellenwert der CRT weiter erhöhen. Zwei große randomisierte Studien (*COMPANION* und *CARE-HF*) haben den Einfluss der CRT auf die Mortalität untersucht. Hierbei wurde jeweils die CRT mit einer optimalen medikamentösen Therapie verglichen. Der primäre Endpunkt war jeweils die Kombination aus dem Tod jeder Ursache und einer ungeplanten Hospitalisierung. Die Gesamtmortalität wurde in einem sekundären Endpunkt untersucht.

In der *CARE-HF*-Studie kam es nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 29 Monaten im CRT-Arm zu einer signifikanten Reduktion der Gesamtmortalität um 36% gegenüber der medikamentösen Therapie. Hier wurden nur CRT-Schrittmacher implantiert, ein Drittel der Todesfälle sowohl unter CRT als auch unter medikamentöser Therapie trat plötzlich auf.

In der *COMPANION*-Studie wurde eine optimale medikamentöse Therapie mit einer CRT-Schrittmacher- und CRT-ICD-Therapie verglichen. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 16 Monaten kam es zu einer Reduktion der Gesamtmortalität um 24% (CRT-Schrittmacher) bzw. 36% (CRT-ICD) gegenüber der medikamentösen Therapie. Das Ergebnis war nur für die CRT-ICD-Gruppe signifikant. In der CRT-Schrittmacher-Gruppe zeigte sich nur ein Trend zugunsten der CRT ($p=0,06$). Hier ist auch zu erwähnen, dass ein Drittel der plötzlichen Todesfälle bei

Patienten mit CRT-Schrittmacher plötzlich auftraten, in der CRT-ICD-Gruppe waren es lediglich 16% (*Ellenbogen et al. 2005*).

Welche Variablen beeinflussen die Gesamtmortalität? In der *CARE-HF*-Studie gibt es bisher keine Subgruppenanalyse für diesen sekundären Endpunkt. In der *COMPANION*-Studie wurde eine Subgruppenanalyse hinsichtlich Mortalitäts-beeinflussender Faktoren nur in der Gruppe mit CRT-ICD durchgeführt. Hier zeigte sich, dass die Gesamtmortalität von der begleitenden medikamentösen Therapie abhängt. So führte in der Subgruppenanalyse eine Behandlung mit Betarezeptorenblockern, Schleifendiuretika und Spironolacton zu einer niedrigeren Gesamtmortalität. Auch Patienten mit nichtischämischer KMP profitierten mehr als Patienten mit ischämischer KMP.

Anzumerken ist, dass in beiden erwähnten Studien Patienten mit chronischem Vorhofflimmern oder bereits implantiertem konventionellen Schrittmacheraggregat ausgeschlossen wurden.

1.2.6. Biventrikuläre oder ausschließlich linksventrikuläre Stimulation?

Diese Frage ist aufgrund der Datenlage noch nicht beantwortet. In großen randomisierten Studien mit mehr als 100 Patienten, wie *MIRACLE*, *COMPANION* und *CARE-HF* wurde ausschließlich eine simultane biventrikuläre Stimulation angewandt. Es konnte jedoch in einer hämodynamischen Studie (*Kass et al. 1999*) auch gezeigt werden, dass die Zunahme des Schlagvolumens unter links- oder biventrikulärer Stimulation vergleichbar ist. Auch die klinische Verbesserung unter biventrikulärer Stimulation war in der weiteren Auswertung der *PATH-CHF*-Studie nach 12 Monaten identisch mit der unter linksventrikulärer Stimulation. Durch eine ausschließlich linksventrikuläre Stimulation konnte bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz, Sinusrhythmus und komplettem Linksschenkelblock eine eindrucksvolle Verbesserung nach 12 Monaten Therapie erreicht werden (*Blanc et al. 2004*). So besserte sich unter anderem die Sechs-Minuten-Gehstrecke um 30% und die Ejektionsfraktion um 22%. In dieser Untersuchung gab es jedoch keine Vergleichsgruppe unter biventrikulärer Stimulation. Eine neue hämodynamische Untersuchung (*Vollmann et al. 2006*) zeigt allerdings auch, dass bei hoher stimulierter atrialer Frequenz (140/min) die

biventrikuläre Stimulation einer linksventrikulären Stimulation überlegen ist. Die maximale Druckanstiegssteilheit im linken Ventrikel (dp/dt_{\max}) war bei hohen Frequenzen unter biventrikulärer besser als unter linksventrikulärer Stimulation. Auch wenn diese hohe Stimulationsfrequenz nur bedingt eine Belastungssituation widerspiegelt, gibt dies jedoch Hinweise auf die Überlegenheit der biventrikulären Stimulation. Über die zeitversetzte biventrikuläre Stimulation zur Optimierung der Resynchronisation gibt es bisher keine Daten hinsichtlich einer klinischen Besserung. Insgesamt sind die Effekte beider Stimulationsarten ähnlich, wobei die biventrikuläre Stimulation etwas günstiger erscheint. Um diesen nur sehr kleinen Unterschied klinisch herauszuarbeiten, bedarf es aber sicher einer Studie mit einer sehr großen Anzahl von Patienten über einen langen Nachbeobachtungszeitraum.

2. ZIELSTELLUNG

2.1. IMPLANTATIONSTECHNIK

Bezüglich der von uns gewählten Implantationstechnik sollten in der vorliegenden Arbeit insbesondere folgende Fragen beantwortet werden:

1. Wie hoch ist die Anzahl der morphologisch für eine Implantation einer linksventrikulären Elektrode geeigneten Seitäste des Koronarsinus? Dazu wurden die Koronarsinus-Angiogramme unserer Patientengruppe analysiert. Die Diameter der ventrikulären Seitäste sowie anatomische Besonderheiten wurden erfasst. Weiterhin wurde untersucht, ob es spezifische Konditionen gibt, die die Implantation erschweren oder sogar unmöglich machen.
2. Wie hoch ist die Rate erfolgreicher transvenöser Implantationen der linksventrikulären Elektrode mit der von uns gewählten Implantationstechnik? Wovon ist diese Erfolgsrate abhängig? Wie hoch ist die Komplikationsrate? Die erhobenen Parameter wurden mit Daten der konventionellen Implantationstechnik aus der Literatur verglichen.

2.2. PRÄDIKTOREN DES KLINISCHEN VERLAUFS

Um die Prädiktoren des klinischen Verlaufs beurteilen zu können, sollten in der vorliegenden Arbeit zuerst die klinischen Verlaufparameter unseres Patientenkollektivs erhoben werden. Anschließend wurden Prädiktoren herausgearbeitet, die diese Verlaufparameter determinieren. Es sollten folgende Fragen beantwortet werden:

1. Welche Faktoren beeinflussen die Mortalität unter der kardialen Resynchronisationstherapie?
2. Wodurch ist eine klinische Besserung unter der kardialen Resynchronisationstherapie determiniert? Dies soll sowohl für den Kurzzeit- als auch den Langzeitverlauf untersucht werden.

3. Wie häufig sind Synkopen unter der kardialen Resynchronisationstherapie? Wie ist die ätiologische Zuordnung? Wodurch wird das Auftreten von Synkopen begünstigt? Besteht eine prognostische Bedeutung von Synkopen?
4. Was sind Prädiktoren für das Auftreten von ventrikulären Tachyarhythmien unter der kardialen Resynchronisationstherapie? Haben diese Arrhythmien eine prognostische Bedeutung?

3. MATERIALIEN UND METHODEN

3.1. PATIENTENAUSWAHL

Zwischen August 1999 und Mai 2005 wurde bei 143 konsekutiven Patienten in der Klinik für Innere Medizin I der Friedrich-Schiller-Universität Jena die Indikation zur Implantation eines Aggregates zur CRT gestellt. Alle Patienten hatten eine schwere Herzinsuffizienz im Stadium NYHA III-IV, eine eingeschränkte LVEF von <35% sowie einen verbreiterten QRS-Komplex (≥ 120 ms) bzw. eine permanente rechtsventrikuläre Stimulation. Alle Patienten gaben ihr schriftliches Einverständnis. Die Datenerhebung erfolgte retrospektiv. Das Ende der Nachbeobachtung war August 2005. Zu diesem Zeitpunkt wurden die Mortalitätsdaten erhoben.

3.2. GRUNDERKRANKUNG

Die Ätiologie der Herzinsuffizienz war bei allen Patienten mittels der Echokardiographie und einer Koronarangiographie diagnostiziert worden. Alle Patienten hatten einen dilatierten linken Ventrikel mit eingeschränkter systolischer Funktion. Eine ischämische Kardiomyopathie lag vor, wenn mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt war (*Felker et al. 2002*): (1) abgelaufener Myokardinfarkt, (2) vorausgegangene Revaskularisation, (3) $\geq 75\%$ ige Stenose des Hauptstamms oder des proximalen Ramus interventrikularis anterior, (4) $\geq 75\%$ ige Stenose von mindestens zwei großen epikardialen Gefäßen. Alle anderen Kardiomyopathie-Formen wurden als nichtischämische Kardiomyopathie bezeichnet. Darunter fielen in unserer Untersuchung Patienten mit idiopathischer dilatativer Kardiomyopathie, hypertensiver Kardiomyopathie und valvulärer Kardiomyopathie (WHO-Definition; *Richardson et al. 1996*).

Alle Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie waren bezüglich des Koronarstatus nicht revaskularisierbar oder bereits vor >3 Monaten revaskularisiert.

Ein operationspflichtiges Klappenvitium bestand bei keinem Patienten zum Zeitpunkt der Implantation.

3.3. ELEKTROKARDIOGRAMM

Das 12-Kanal-Ruhe-EKG wurde vor der Implantation und unter biventrikulärer Stimulation analysiert. Die QRS-Breite und das QT-Intervall (*Priori et al. 2003*) wurden vermessen. Das korrigierte QT-Intervall (QTc-Intervall) wurde nach der BAZETT-Formel (*Bazett 1920*) berechnet:

$$QTc = \frac{QT}{\sqrt{RR}}$$

QTc = korrigiertes QT-Intervall [ms]; QT = gemessenes QT-Intervall [ms]; RR = RR-Abstand [s]

Für alle gemessenen Parameter wurden mindestens drei, bei Vorhofflimmern mindestens fünf Intervalle vermessen und gemittelt.

Die Art der Schenkelblockierung wurde nach konventionellen Kriterien erfasst, als Arborisationsblock wurde eine periphere Niedervoltage in Kombination mit einer QRS-Verbreiterung ohne typisches Blockbild definiert (*Fisch 1997; So 1993*). Beispiele eines Linksschenkelblocks und eines Arborisationsblocks sind in **Abbildung 1** dargestellt.

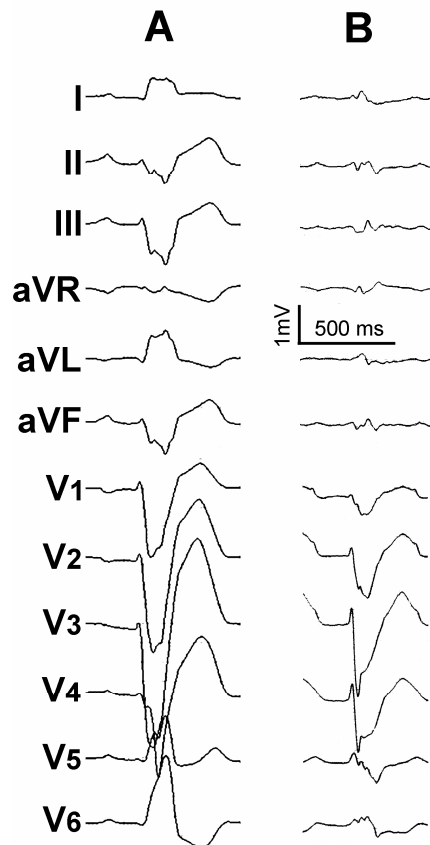


Abbildung 1 EKG-Beispiele eines kompletten Linksschenkelblocks und eines Arborisationsblocks.

A Kompletter Linksschenkelblock bei ischämischer KMP. Überdrehter Linkstyp, QRS-Breite 200 ms, QS in V₁ 60 ms.

B Arborisationsblock bei ischämischer KMP und Zustand nach ausgedehntem Myokardvorderwandinfarkt. Sagittaltyp, QRS-Breite 200 ms (Verbreiterung überwiegend in V₂-V₆), QS in V₁ 100 ms, periphere Niedervoltage.

3.4. ECHOKARDIOGRAPHIE

Eine transthorakale Echokardiographie in den Standard-Schnittebenen mit Bestimmung des linksventrikulären enddiastolischen Diameters (LVED) im M-Mode der parasternalen Längsachse und der LVEF nach der SIMPSON-Methode wurde vor der Implantation und nach im Mittel sechs Monaten durchgeführt.

3.5. IMPLANTATION DER AGGREGATE ZUR KARDIALEN RESYNCHRONISATIONSTHERAPIE

Die Implantationen wurden im Herzkatheterlabor mit der Möglichkeit einer guten Angulierung der Röntgendurchleuchtung und der Aufnahme von Filmsequenzen durchgeführt. Alle Operationen erfolgten in Lokalanästhesie und unter intravenöser Analgesie mit anästhesiologischem „stand by“. Eine Intubationsnarkose war nicht erforderlich. Bei allen Patienten erfolgte eine invasive Blutdruckmessung, um eventuelle Komplikationen (z.B. Perikardtamponade) frühzeitig zu erkennen.

Das Präparieren der Aggregattasche - subkutan für Schrittmacher, subpektoral für ICD, die Platzierung der rechtsventrikulären Stimulations- bzw. ICD-Elektrode sowie der rechtsatrialen Elektrode wurde nach konventionellen Kriterien durchgeführt, ebenso die Testung der Defibrillationsschwelle bei den implantierten ICD. Die Testung der Defibrillationsschwelle erfolgte in intravenöser Kurznarkose.

3.5.1. Aggregate

Es wurden Schrittmacher und ICD mit der Möglichkeit einer biventrikulären Stimulation verwendet. Es wurden die jeweils zum Implantationszeitpunkt aktuell verfügbaren Aggregate (erste, zweite oder dritte Generation) implantiert. Aggregate zur biventrikulären Stimulation aus der 1. Generation stimulierten beide Ventrikel simultan über einen Y-Konnektor, eine seitengetrennte Programmierung der Stimulationsamplituden oder der ventrikulären Wahrnehmung war nicht möglich. Aggregate der 2. Generation verfügten über getrennte Eingänge für die rechts- und linksventrikuläre Elektrode, so dass die Stimulation und Wahrnehmung für beide Ventrikel getrennt möglich war. Die Stimulation beider Ventrikel erfolgte simultan. Die aktuell verfügbaren Aggregate der 3. Generation haben zusätzlich die Möglichkeit einer zeitversetzten Stimulation beider Ventrikel.

Es wurden im Verlauf unserer Untersuchung folgende Aggregate (Herstellerfirma) implantiert:

<u>biventrikuläre Herzschrittmacher</u>	Contak TR, Contak TR 2	(Guidant)
	Insync, Insync III	(Medtronic)
<u>biventrikuläre ICD</u>	Contak CD, Renewal 1	(Guidant)
	Renewal 2, Renewal 4	(Guidant)
	Renewal 4 AVT	(Guidant)
	Insync III Marquis	(Medtronic)
	Atlas + HF	(St. Jude Medical)

3.5.2. Elektroden

Zu Beginn unserer Untersuchung wurden unipolare, später bei Verfügbarkeit bipolare linksventrikuläre Elektroden implantiert. Folgende Elektroden (Herstellerfirma) wurden verwendet: Easytrak 1, 2, 3 (Guidant); Attain LV (Medtronic); 1056K (St. Jude Medical).

Als rechtsatriale und rechtsventrikuläre Elektroden bzw. ICD-Elektroden wurden konventionelle Elektroden der jeweiligen Firma implantiert.

3.5.3. Sondierung des Koronarsinus

Die Sondierung des Koronarsinus erfolgte nach Punktion der Vena subclavia links (135 Patienten) bzw. der Vena subclavia rechts (8 Patienten). Die Implantation auf der linken Seite erfolgte wegen der besseren Sondierbarkeit des Koronarsinus von der linken Vena subclavia und einem besseren Defibrillationsfeld der implantierten ICD bei linkspektoraler Implantation. Die Implantation von rechts erfolgte nur bei den ersten Schrittmacherimplantationen (n=3) oder bei bereits chronisch von rechts implantierten Schrittmacher- oder ICD-Aggregaten (n=5), falls Elektroden des alten Aggregates für die Implantation des biventrikulären Aggregates verwendbar waren (sogenannte Aufrüstungen auf ein biventrikuläres System). Bei nicht mehr verwendbaren chronisch implantierten Elektroden, z.B. einer bereits implantierten rechtsventrikulären Schrittmacher-Elektrode und geplanter Implantation eines biventrikulären ICD, erfolgte

die komplette Neuimplantation von links und in gleicher Sitzung die Explantation des alten Aggregates rechts sowie das Stilllegen der alten Elektrode(n).

Konventionell wird für das Aufsuchen des Koronarsinus die Sondierung des Ostiums mit unterschiedlichen Führungskathetern empfohlen. Aufgrund unserer Erfahrungen mit der Koronarsinus-Sondierung bei elektrophysiologischen Untersuchungen haben wir für das Aufsuchen des Koronarsinus-Ostiums und die primäre Sondierung des Koronarsinus einen nicht steuerbaren Elektrophysiologie (EP)-Katheter (Durchmesser 5 French = 1,67 mm) gewählt. Dieser Katheter lag innerhalb des Führungskatheters. Die Sondierung mittels des EP-Katheters erfolgte ohne Kontrastmittel, nur bei schwierigen anatomischen Verhältnissen wurde über den Führungskatheter Kontrastmittel posteroseptal im rechten Vorhof appliziert, um das Koronarsinus-Ostium zu verifizieren. Mit zunehmender Implantationserfahrung erfolgte auch bei einem Fehlen lateraler Seitäste eine direkte Sondierung eines unmittelbar am Koronarsinus-Ostium mündenden posterioren Seitastes.

3.5.4. Darstellung und Vermessung des Koronarsinus und seiner Seitäste

Nach Sondierung des Koronarsinus mit dem Führungskatheter erfolgte nach Insertion eines 6F-Pulmonalkatheters mit aufblasbarem Ballon die retrograde Darstellung des Koronarsinus mit Kontrastmittel. Es wurde der Durchmesser des Koronarsinus-Ostiums in zwei Röntgenprojektionen (posterior-anterior [p.a.] und 30° linke schräge Projektion [30°LAO]) ohne Ballonokklusion bestimmt. Der proximale Diameter der für die Implantation der linksventrikulären Elektrode geeigneten Zielvene wurden nach Ballonokklusion zur besseren Visualisierung vermessen. Als Referenz zur Vermessung dienten der Führungskatheter, der Ballonkatheter zur Okklusion oder die bereits implantierte rechtsventrikuläre Elektrode (Röntgendurchmesser lt. Herstellerangaben). Um den Messfehler durch den nicht parallelen Strahlengang der Röntgendurchleuchtung gering zu halten, wurde jeweils die Stelle der Referenz gewählt, die der zu vermessenden Struktur am nächsten lag.

3.5.5. Linksventrikuläre Elektrodenlage

Die endgültige Lage der linksventrikulären Elektrode wurde in der 60° LAO-Projektion unmittelbar postoperativ bestimmt (**Abbildung 2**). Der linke Ventrikel wurde in fünf Regionen eingeteilt (*Alonso et al. 1999*).

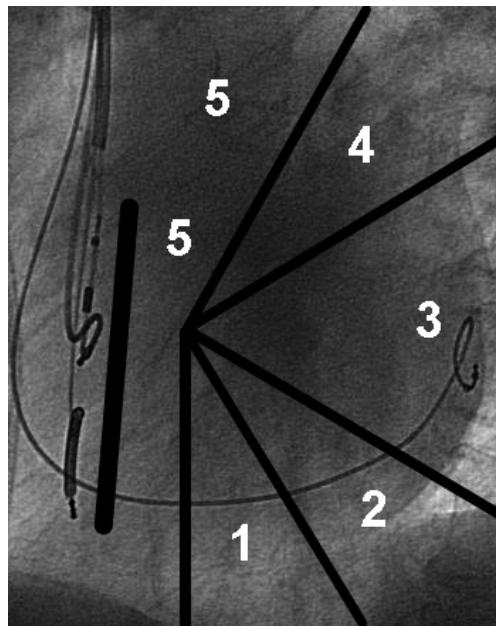


Abbildung 2 Einteilung der Regionen des linken Ventrikels.

60° LAO-Projektion. Die Projektion des interventrikulären Septums ist als dicke Linie dargestellt, septal im rechten Ventrikel eine ICD-Elektrode, eine stillgelegte rechtsventrikuläre Elektrode und am rechten Vorhofseptum eine atriale Elektrode. Die linksventrikuläre Elektrode liegt in diesem Fall lateral (Position 3).

Einteilung der Elektrodenposition im linken Ventrikel:

1 = posterior, 2 = posterolateral, 3 = lateral, 4 = anterolateral, 5 = anterior

3.6. PROGRAMMIERUNG DER AGGREGATE

3.6.1. Bradykardie-Parameter

Alle Bradykardie-Parameter wurden grundsätzlich für Schrittmacher- und ICD-Patienten gleich programmiert.

3.6.1.1. Grundfrequenz, Frequenzanpassung

Patienten mit normaler Sinusknotenfunktion wurden auf einen DDD-Modus mit einer Grundfrequenz von 40/min programmiert. Die Frequenzanpassung (R-Option = rate

response) wurde in diesen Fällen nicht aktiviert. Dadurch erfolgt bei einer Sinusfrequenz $>40/\text{min}$ eine atrioventrikulär synchronisierte biventrikuläre Stimulation (VAT), die günstiger als eine zusätzliche Stimulation des rechten Vorhofes (DOO) ist (Bernheim et al. 2005). Bei Patienten mit einem Sinusknotensyndrom (pathologische Sinusbradykardie, Sinusarrest, Bradykardie-begünstigtes Vorhofflimmern) wurde eine Grundfrequenz von $60/\text{min}$ programmiert sowie die Frequenzanpassung aktiviert. Für Patienten mit höhergradigem AV-Block (Aufrüstungen auf ein biventrikuläres System) galten die gleichen Programmierregeln. Bei Patienten mit Vorhofflimmern wurde eine Grundfrequenz von 60 (70)/min programmiert, die Frequenzanpassung wurde aktiviert.

3.6.1.2. Management bei permanentem Vorhofflimmern

Bei einer Verfügbarkeit im Aggregat wurden Algorithmen zur Verbesserung des linksventrikulären Stimulationsanteils bei Vorhofflimmern aktiviert (ventrikuläre Frequenzregulierung, linksventrikuläre Stimulation nach einem rechtsventrikulär wahrgenommenen Signal). Aber auch diese Algorithmen können bei zu schneller ventrikulärer Frequenz bei Vorhofflimmern nur bedingt eine regelrechte biventrikuläre Stimulation bewirken. Deshalb wurden alle Patienten mit Vorhofflimmern und schneller Überleitung auf die Ventrikel mit negativ dromotropen Medikamenten behandelt (Digitalis und die maximal tolerierte Dosis Betarezeptorenblocker). Zusätzlich wurde bei fehlender Kontraindikation eine Aufsättigung mit Amiodaron durchgeführt. Wenn unter dieser Kombination von Medikamenten im 24-Stunden-Langzeit-EKG in weniger als 90% eine biventrikuläre Stimulation nachweisbar war, wurde eine AV-Knotenablation mittels HF-Kathetertechnik durchgeführt. Dies war bei drei unserer Patienten erforderlich.

3.6.1.3. Atrioventrikuläres (AV-) und interventrikuläres (VV-) Intervall

Es ist bei Aggregaten zur CRT erforderlich, eine gute Synchronisierung der atrialen und ventrikulären Kontraktion und damit ein Optimum des Schlagvolumens zu erreichen (Butter 2005). Das Zeitintervall von einem wahrgenommenen atrialen Signal bis zu einer (bi)ventrikulären Stimulation wird als AVDw bezeichnet, das Zeitintervall von

einem stimulierten atrialen Signal bis zur (bi)ventrikulären Stimulation als AVDs. Diese Intervalle sind in Aggregaten zur CRT weitgehend frei programmierbar. *Auricchio et al. (2002)* konnten in einer hämodynamischen Studie zeigen, dass die maximale Druckerhöhung im linken Ventrikel (dp/dt_{\max}) und die Blutdruckamplitude unter biventrikulärer Stimulation vom programmierten AV-Intervall abhängig sind. Diese aufwendigen invasiven Messungen sind in der Praxis jedoch nicht durchführbar, so dass zur Einstellung des AV-Intervalls die Doppler-Echokardiographie (*Meluzin et al. 2004*) oder Impedanzkardiographie (*Braun et al. 2005*) genutzt werden. Bei der Impedanzkardiographie wird über eine Messung der Thoraximpedanz eine Bestimmung des Herzminutenvolumens durchgeführt. Es konnte gezeigt werden, dass die Methode der Impedanzkardiographie mit der Doppler-echokardiographischen Bestimmung des Herzminutenvolumens bei Patienten unter biventrikulärer Stimulation vergleichbar ist (*Braun et al. 2005*).

Nach der Implantation (vor der Entlassung aus der stationären Behandlung) wurde bei unseren Patienten im normofrequenten Sinusrhythmus das AV-Intervall nach Wahrnehmung mittels Impedanzkardiographie optimiert. Bei Patienten mit Sinusknotensyndrom und der damit verbundenen notwendigen rechtsatrialen Stimulation wurde außerdem das AV-Intervall nach Stimulation optimiert. Bei Patienten mit Aggregaten der 3. Generation (siehe Abschnitt 3.5.1) wurde zusätzlich zum AV-Intervall das interventrikuläre Intervall (VV-Intervall) mittels Impedanzkardiographie optimiert. Diese Einstellung bzw. Optimierung ist auch bei Patienten mit Vorhofflimmern möglich. Die Einstellung des VV-Intervalls ermöglicht eine verbesserte interventrikuläre Synchronisation. Erste Untersuchungen (*Porciani et al. 2005*) zeigen, dass dadurch ein echokardiographischer Parameter der linksventrikulären Funktion („myocardial performance index“) verbessert werden kann.

3.6.2. ICD-Programmierung

Bei Patienten mit symptomatischen ventrikulären Tachykardien vor der Implantation erfolgte die Programmierung der Tachykardie-Erkennungszonen entsprechend der vorher dokumentierten Tachykardie. In 70% der Fälle wurden hier drei Therapie-Zonen programmiert (zwei Tachykardie-Zonen mit initialer Überstimulations- und

nachfolgender Schocktherapie, eine Kammerflimmern-Zone mit Schocktherapie). Bei den übrigen 30% der Fälle wurden zwei Zonen (eine Tachykardie- und eine Kammerflimmern-Erkennungszone) programmiert.

Bei Patienten, die einen biventrikulären ICD aufgrund eines sehr hohen Risikos für einen plötzlichen Herztod ohne vorher dokumentierte Tachykardie erhalten hatten (sogenannte Primärprophylaxe), wurden bei 78% zwei und bei 22% drei Therapie-Zonen programmiert. Die Tachykardie-Erkennungszone wurde im Mittel ab einer Frequenz von 169/min (± 10 /min) und die Kammerflimmern-Erkennungszone ab 216/min (± 10 /min) programmiert.

Bei allen ICD wurden verfügbare Algorithmen zur Differenzierung supraventrikulärer und ventrikulärer Tachykardien patientenspezifisch aktiviert.

Alle Schocktherapien wurden auf maximale Energie (aggregatspezifisch 30 – 41 J) programmiert.

3.7. NACHBEOBACHTUNG

Nachbeobachtungen der Patienten wurden in Drei-Monats-Intervallen nach der Implantation durchgeführt. Es wurde eine Anamnese erhoben, dabei wurden gezielt bestimmte Parameter abgefragt: Klinische Belastbarkeit (NYHA-Stadium), Synkopen, Krankenhausaufenthalte, Schockentladungen des ICD. Weiterhin erfolgte eine symptomorientierte klinische Untersuchung auf Zeichen einer Herzinsuffizienz oder einem Problem der Aggregattasche.

Diese Daten konnten bei allen bei uns nachkontrollierten Patienten erhoben werden, zusätzlich bei in kardiologischen Zuweiser-Praxen nachgesorgten Patienten. Daten zum NYHA-Stadium nach sechs Monaten lagen bei 109 Patienten vor, Daten zu ventrikulären Arrhythmien und dem Aggregatstatus bei 119 Patienten. Mortalitätsdaten wurden bei 137 Patienten erfasst.

3.7.1. Aggregatkontrollen

In dreimonatigen Abständen wurde eine vollständige Abfrage des implantierten Aggregates durchgeführt. Dabei wurden die Reizschwellen, Wahrnehmungsamplituden

und Impedanzen aller Elektroden abgefragt sowie der Batteriestatus bestimmt. Weiterhin erfolgte das Auslesen der Speicher der Aggregate, um die Art und Anzahl von Therapien zu erfassen. Bei aufgetretenen ICD-Therapien wurden diese anhand des gespeicherten intrakardialen EKG als adäquat (Therapieabgabe bei ventrikulärer Tachykardie/Kammerflimmern) oder inadäquat (Therapieabgabe bei supraventrikulärer Tachykardie) klassifiziert. Als „electrical storm“ wurden sehr häufige, konsekutive Schocktherapien des ICD bei rezidivierenden ventrikulären Tachykardien oder Kammerflimmern definiert. Es wurde die Definition des „electrical storm“ von *Nademanee et al. (2000)* verwendet – vier oder mehr Schocktherapien pro Stunde oder 20 oder mehr Schocktherapien am Tag.

3.7.2. Mortalität

Die Mortalitätsdaten konnten mit Ausnahme von zwei Patienten (unbekannt verzogen) von allen biventrikulär implantierten Patienten erhoben werden. Bei in auswärtigen Kliniken verstorbenen Patienten erfolgte eine Einsicht in die zugesandte Epikrise. Bei Patienten, die nicht in unserer Nachsorge waren, erfolgte die Erhebung des Status über eine Hausarztanfrage. Hierbei wurden auch Daten über die Todesursache erfasst. Als plötzlicher Herztod wurde ein Tod aus kardialer Ursache innerhalb von 24 Stunden aus vorherigem Wohlbefinden definiert (*Epstein et al. 1996*). Kammerflimmern im Rahmen einer terminalen Herzinsuffizienz wurde demzufolge nicht als plötzlicher Herztod klassifiziert.

Eine Herztransplantation (2 Patienten) wurde als Endpunkt gewertet, so dass sich die Mortalitätsdaten auf das transplantatfreie Überleben beziehen.

3.7.3. Klassifizierung einer klinischen Verbesserung

Der klinische Status erfolgte gemäß der NYHA-Klassifikation (*Hoppe et al. 2005*). Eine Verbesserung nach sechs Monaten Therapie um mindestens ein NYHA-Stadium wurde, wie auch in anderen Studien (*Alonso et al. 1999; Pires et al. 2006*), als klinische Verbesserung definiert. Patienten mit einer klinischen Verbesserung unter der Therapie wurden als „Responder“ bezeichnet.

Da eine schwere Herzinsuffizienz im Normalfall eine Erkrankung mit progredienter Verschlechterung ist, wurden für den Langzeitverlauf >12 Monate folgende Auswahlkriterien für einen Responder getroffen:

1. Der Patient lebt am Ende des Nachbeobachtungszeitraums.
2. Es ist bis zum Ende des Nachbeobachtungszeitraums keine kardiale Dekompensation aufgetreten.
3. Das NYHA-Stadium am Ende des Nachbeobachtungszeitraums ist nicht schlechter als Stadium NYHA II-III.

3.7.4. Einteilung nach Indikation gemäß aktueller Richtlinien

Im Jahr 2005 wurden von der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie Richtlinien zur CRT veröffentlicht. Eine Klasse I-Indikation besagt, dass ausreichend Daten für eine allgemeine Empfehlung zur Implantation vorliegen. Bei einer Klasse II-Indikation liegen noch nicht ausreichend Daten vor, um eine allgemeine Empfehlung auszusprechen (relative Indikation). In solchen Fällen kann individuell entschieden werden, hier sollte auch der Grad eines Therapiewunsches des Patienten Berücksichtigung finden. Bei der Klasse II-Indikation besteht zusätzlich eine Abstufung in IIa und IIb, wobei die Klasse IIa mehr für eine Therapie spricht, die Klasse IIb mehr dagegen.

Richtlinien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie zur kardialen
Resynchronisationstherapie (Lemke et al. 2005):

Voraussetzung in jeder Indikationsklasse ist eine Herzinsuffizienz Stadium
NYHA III/IV und eine LVEF von <35%.

Klasse I – Indikation: Sinusrhythmus,
Linksschenkelblock mit einer QRS-Breite >150 ms

Klasse IIa – Indikation: Sinusrhythmus,
Linksschenkelblock mit einer QRS-Breite \leq 150 ms
oder Vorhofflimmern,
Linksschenkelblock mit einer QRS-Breite > 150 ms

Klasse IIb – Indikation: QRS-Breite > 120 ms ohne Linksschenkelblock
oder Notwendigkeit einer permanenten rechtsventrikulären
Stimulation

3.8. STATISTIK

Der Vergleich unabhängiger Stichproben bei nominalskalierten Variablen erfolgte mit dem t-Test mit zweiseitiger Fragestellung, eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ wurde als signifikant angesehen. Die Stichproben wurden vorher mittels Histogramm auf eine Normalverteilung überprüft. Der Levene-Test wurde zur Überprüfung der Homogenität der Varianzen eingesetzt, davon abhängig wurde der entsprechende t-Test durchgeführt. Die Bestimmung des Therapieeffektes in einer normalverteilten Stichprobe erfolgte mit dem gepaarten t-Test, ebenfalls mit zweiseitiger Fragestellung. Zum Vergleich diskret skalierten oder dichotomer Variablen wurde der χ^2 -Test verwendet, bei einer zu erwartenden Häufigkeit von <5 in einer Zelle der exakte Test nach Fisher, jeweils mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$. Der Einfluss multipler Kovariaten auf eine dichotom verteilte abhängige Variable wurde mit der binär logistischen Regressionsanalyse getestet (stufenweiser Einschluss).

Nominalskalierte Kovariaten wurden kategorisiert, die Berechnung wurde mit und ohne Kategorisierung der nominalskalierten Variablen durchgeführt. Ein $p < 0,05$ für die einzelnen Kovariaten im Modell wurde als signifikant angesehen. Das relative Risiko (Odd's ratio) einschließlich der 95%-Konfidenzintervalle (95% CI) wurde bestimmt. Kaplan-Meier-Modelle wurden für zeitabhängige Ereignisse aufgestellt, um die Ereignisrate zu jedem Zeitpunkt in Anwesenheit zensierter Fälle zu schätzen. Mittels des log-Rank-Tests wurde analysiert, ob signifikante Unterschiede im Auftreten zeitabhängiger Ereignisse in verschiedenen Gruppen bestehen. Alle Berechnungen wurden mit SPSS[®] für Windows, Version 13.0 durchgeführt.

4. ERGEBNISSE

4.1. CHARAKTERISIERUNG DER UNTERSUCHTEN PATIENTENGRUPPE

Es wurden 143 Patienten, bei denen eine Implantation eines Aggregates zur CRT indiziert war, untersucht. Davon konnten 136 Patienten transvenös implantiert werden (95,1%), bei zwei dieser Patienten war im klinischen Verlauf (nach zwei bzw. vier Monaten) eine epikardiale Elektrodenimplantation über eine linksseitige Thorakotomie aufgrund einer intermittierenden Stimulation des linken Nervus phrenicus erforderlich. Von den sieben Patienten, die nicht transvenös implantiert werden konnten, wurden drei durch eine epikardiale Elektrodenanlage versorgt, den übrigen vier wurde ein ICD ohne linksventrikuläre Elektrode implantiert (Patientenwunsch). In die Auswertung wurden alle Patienten mit regelrechter biventrikulärer Stimulation aufgenommen (139 Patienten). Die **Tabelle 1** zeigt die Basis-Parameter des Ruhe-EKG vor Implantation dieser Patientengruppe, in der **Tabelle 2** sind die übrigen Basis-Charakteristika zusammengefasst.

Tabelle 1 EKG-Parameter vor Implantation

	Anzahl (%)	Mittelwert \pm SD
Schenkelblock*		
Linksschenkelblock	103 (86,6%)	
Arborisationsblock	13 (10,9%)	
Rechtsschenkelblock	3 (2,5%)	
Rhythmus		
Sinusrhythmus	85 (61,2%)	
Vorhofflimmern	34 (24,5%)	
rechtsventrikuläre Stimulation	20 (14,4%)	
PQ-Zeit [ms]		223 \pm 42
QRS-Breite [ms]		176 \pm 30
QTc-Intervall [ms]		488 \pm 44

*Patienten mit permanenter rechtsventrikulärer Stimulation wurden diesbezüglich nicht beurteilt.
QTc = nach der BAZETT-Formel korrigiertes QT-Intervall

Tabelle 2 Basis-Charakteristika der untersuchten Patientengruppe

Alter (Jahre)	63,9 ± 8,9
Männliches Geschlecht	18 (84,9%)
Ischämische Kardiomyopathie	49 (35,3%)
NYHA-Stadium	
NYHA III	90 (64,7%)
NYHA III-IV	30 (21,6%)
NYHA IV	19 (13,7%)
davon katecholaminpflichtig*	8 (5,8%)
Medikation	
ACE-Hemmer bzw. AT1-Antagonist	135 (97,1%)
Betarezeptorenblocker	127 (91,4%)
Schleifendiuretikum	136 (97,8%)
Spironolacton bzw. Eplerenon	95 (68,3%)
Digitalis	93 (66,9%)
orale Antikoagulation [#]	88 (63,3%)
ASS bzw. Clopidogrel	41 (29,5%)
Amiodaron	17 (12,2%)
Max. O ₂ -Aufnahme [ml/kg*min]; n=84	13,5 ± 3,2
Max. O ₂ -Aufnahme <14 ml/kg*min oder	57 (58,2%)
NYHA-Stadium IV; n=98	
Linksventrikuläre Ejektionsfraktion [%]	23,6 ± 6,8
Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser [mm]	71,1 ± 9,7
Ventrikuläre Tachyarhythmien vor Implantation	
Nichtbeständige VT	81 (61,4%)
Beständige VT	6 (4,3%)
Kammerflimmern	16 (11,5%)

Plus-Minus-Werte bedeuten Mittelwert ± Standardabweichung. Wenn die Daten nicht bei allen Patienten (n = 139) verfügbar waren, wurde die Anzahl vermerkt. VT = ventrikuläre Tachykardie

*Notwendigkeit einer zumindest intermittierend erforderlichen intravenösen Gabe von Katecholaminen bei sonst therapierefraktärem Stadium NYHA IV innerhalb von 14 Tagen vor Implantation

[#]zum Implantationszeitpunkt pausiert.

Zusätzlich zu den 17 Patienten, die zum Zeitpunkt der Implantation unter einer Amiodaron-Medikation standen, wurden im weiteren Verlauf 18 Patienten (12,9%) auf Amiodaron eingestellt. Gründe hierfür waren häufige ventrikuläre Tachykardien oder rezidivierendes Kammerflimmern („electrical storm“) oder neu aufgetretenes Vorhofflimmern mit klinischer Symptomatik.

4.2. MORPHOLOGIE DES KORONARSINUS

4.2.1. Diameter

Die Diameter des Koronarsinus-Ostiums und der für die Implantation vorgesehenen Zielvene wurde in zwei Röntgenprojektionen (posterior-anterior [p.a.] und 30° linke schräge Projektion [30° LAO]) bestimmt. Als Referenzdiameter dienten der Führungskatheter, der Katheter zur Ballonokklusion oder die bereits implantierte rechtsventrikuläre Elektrode.

Die Messwerte sind in der **Tabelle 3** zusammengefasst.

Tabelle 3 Diameter des Koronarsinus-Ostiums sowie der linksventrikulären Zielvene (Minimum, Maximum, MW \pm SD) in zwei Röntgenprojektionen

	n	Minimum	Maximum	MW \pm SD
Ostium (p.a.)	98	5,6 mm	23,1 mm	12,1 \pm 3,4 mm
Ostium (30°LAO)	117	7,1 mm	23,8 mm	12,3 \pm 3,1 mm
Zielvene (p.a.)	93	1,7 mm	8,3 mm	4,0 \pm 1,2 mm
Zielvene (30° LAO)	119	1,5 mm	7,6 mm	3,9 \pm 1,4 mm

SD = Standardabweichung

In Abhängigkeit von der kardialen Grunderkrankung der Patienten waren keine signifikanten Unterschiede der Diameter nachweisbar (**Tabelle 4**)

Tabelle 4 Diameter (Mittelwert \pm SD) des Koronarsinus-Ostiums und der linksventrikulären Zielvene in zwei Röntgenprojektionen in Abhängigkeit von der kardialen Grunderkrankung

	Nichtischämische	Ischämische	
	KMP	KMP	p
Ostium (p.a.)	11,9 \pm 3,1	12,3 \pm 3,6	0,57
Ostium (30° LAO)	12,0 \pm 3,3	12,5 \pm 3,1	0,37
Zielvene (p.a.)	3,9 \pm 1,1	4,1 \pm 1,3	0,47
Zielvene (30° LAO)	3,9 \pm 1,4	3,9 \pm 1,4	0,90

KMP = Kardiomyopathie

4.2.2. Anzahl und Morphologie der ventrikulären Seitäste

Bei 140 von 143 Patienten (97,9%) war eine Darstellung des Koronarsinus möglich. Bei 131 Koronarsinus-Angiogrammen (93,6%) war die Qualität des Angiogramms ausreichend, um eine Vermessung der Seitäste durchzuführen. (Anzumerken ist hier, dass bei einigen Patienten auch ohne qualitativ ausreichendes Angiogramm – z.B. durch einen hohen Fluss im Koronarsinus bedingt – eine Implantation in einer geeigneten Zielvene erfolgen konnte). Seitäste mit einem Lumen von mindestens 1,5 mm und einer posterioren, posterolateralen oder lateralen Orientierung wurden als geeignet klassifiziert. Die anteriore Koronarsinus-Vene (Vena cordis magna) oder deren Seitäste mit überwiegend septalem Verlauf wurden als nicht primär geeignete Seitäste angesehen.

Es war bei 83 (63,4%) der Angiogramme ein geeigneter Seitast nachweisbar, bei 43 (32,8%) zwei und bei vier (3,1%) waren drei Seitäste nachweisbar, bei einem Angiogramm war kein geeigneter Seitast zu identifizieren. Bei Patienten mit ischämischer KMP waren im Trend weniger Seitäste vorhanden (bei 29,8% zwei oder mehr Seitäste gegenüber 39,3% bei nichtischämischer KMP), dies war jedoch statistisch nicht signifikant.

Bei insgesamt 21 Patienten (15%) war nach Sondierung des Koronarsinus der für die Implantation vorgesehene Seitast an der freien Wand des linken Ventrikels nicht sondierbar, bei 11 Patienten wurde deshalb in einer anterolateralen und bei 8 Patienten

in einer anterioren Position implantiert, bei zwei Patienten wurde eine epikardiale Sondenanlage über eine laterale Thorakotomie durchgeführt. Es zeigte sich, dass der Durchmesser des Zielastes für eine erfolgreiche Implantation nicht ursächlich war: $4,0 \pm 1,2$ mm in p.a.-Projektion, $4,0 \pm 1,3$ mm in 30°LAO-Projektion bei erfolgreicher Implantation vs. $3,6 \pm 0,9$ mm / $3,6 \pm 1,9$ mm bei nicht erfolgreicher Implantation ($p=0,43$). Allerdings stellte eine Krümmung des Zielastes („kinking“) ein relevantes Implantationshindernis dar, bei 100% der nicht sondierbaren Seitästen der Lateralwand des linken Ventrikels war in mindestens einer Röntgenebene eine Krümmung von $>90^\circ$ nachweisbar, im Gegensatz dazu wiesen nur 67% der sondierbaren Seitäste eine Krümmung von $>90^\circ$ auf ($p=0,01$). Weiterhin spielte die Implantationserfahrung eine wichtige Rolle, bei den ersten 50 Implantationen waren 10 Seitäste nicht sondierbar (20%), dagegen bei den darauf folgenden 90 Implantationen waren nur drei Seitäste (3,3%) nicht sondierbar ($p=0,02$).

Mit zunehmender Implantationserfahrung wurde mit steigender Sequenz eine in der Nähe des Koronarsinus-Ostiums mündende posteriore Vene mit posterolateralen Seitästen genutzt. Hier ist eine Implantation aufgrund der fehlenden Stabilität des Führungskatheters im Koronarsinus-Ostium technisch anspruchsvoller (siehe Abschnitt 4.3.2.1.).

4.3. IMPLANTATION DER AGGREGATE ZUR KARDIALEN RESYNCHRONISATIONSTHERAPIE

4.3.1. Operationsdauer, Röntgen-Durchleuchtungszeit

Die Operationsdauer (vom Hautschnitt bis zur Hautnaht) sowie die notwendige Durchleuchtungszeit sind in der **Abbildung 3** dargestellt. Die mittlere Operationsdauer betrug 151 ± 51 min (75 – 330 min), die notwendige mittlere Durchleuchtungszeit 29 ± 19 min (6 – 116 min). Mit zunehmender Erfahrung (zwei bzw. ein Operateur) mit der Implantation verringerte sich die Operationsdauer, später kam es durch Einarbeitung neuer Kollegen wieder zu teilweise längeren Operations- und Durchleuchtungszeiten. Weiterhin ist in der **Abbildung 3** zu erkennen, dass nach etwa 50 Implantationen eine

ausreichende Erfahrung besteht, um die meisten Aggregate in einer für den Patienten und das Operationsteam akzeptablen Zeit zu implantieren.

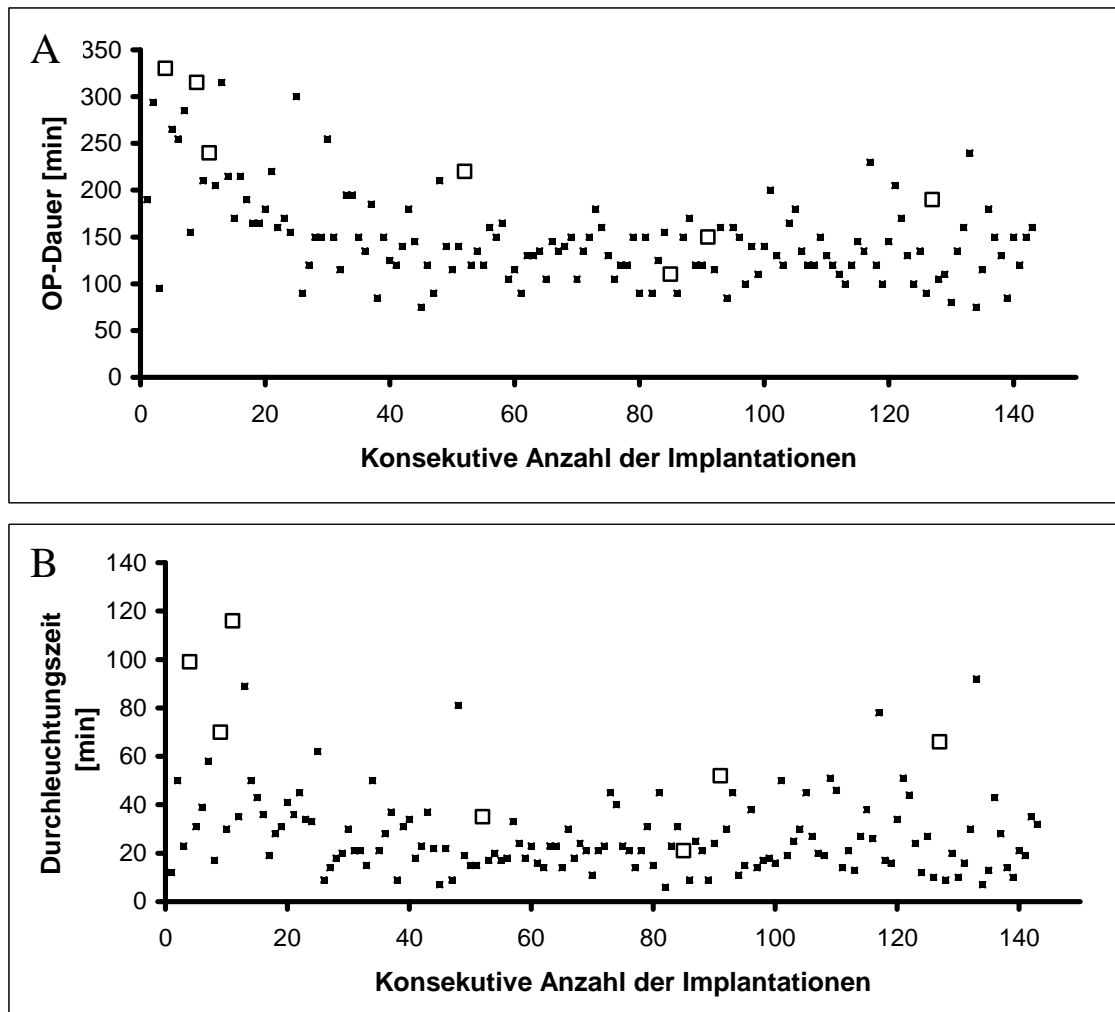


Abbildung 3 (A) Operationsdauer und (B) Röntgen-Durchleuchtungszeiten in Abhängigkeit von der konsekutiven Anzahl der durchgeführten Implantationen. Schwarze Quadrate kennzeichnen erfolgreiche, weiße Quadrate nicht erfolgreiche transvenöse Implantationen.

4.3.2. Sondierung des Koronarsinus

Durch die gewählte Technik mit einer Sondierung des Koronarsinus mit einem EP-Katheter war das Auffinden des Koronarsinus bei 141 von 143 Patienten (98,6%) möglich, bei einem Patienten war das Ostium nicht auffindbar, bei einem weiteren Patienten verhinderte eine ausgeprägte Klappenbildung am Koronarsinus-Ostium (Thebesius-Klappe) eine Sondierung des Koronarsinus. Diese Klappenbildung wurde durch eine antegrade Durchlaufangiographie über die linke Koronararterie bei der

versuchten Implantation bewiesen. Die Sondierung mittels eines EP-Katheters erfolgte ohne Kontrastmittel, nur bei schwierigen anatomischen Verhältnissen wurde über den Führungskatheter Kontrastmittel posteroseptal im rechten Vorhof appliziert, um das Koronarsinus-Ostium zu verifizieren. So konnten die Implantationen mit wenig Kontrastmittel durchgeführt werden, im Mittel waren 34 ± 8 ml (20 – 200 ml) Kontrastmittel erforderlich.

4.3.2.1. Selektive Sondierung proximal mündender, posteriorer Koronarsinus-Venen

Bei 23 transvenösen Implantationen (16,9%) wurde die linksventrikuläre Elektrode über eine direkte Sondierung der posterioren Vene mit einem nicht steuerbaren 5F-EP-Katheter und nachfolgender Intubation des Seitastes mit dem Führungskatheter implantiert (**Abbildung 4**). Dadurch wurde ein anatomisch günstiger linksventrikulärer Stimulationsort an der posterioren oder posterolateralen Wand des linken Ventrikels erreicht. Bei drei dieser Patienten kam es im postoperativen Verlauf zu einer Stimulation des linken Nervus phrenicus, die sich auch durch eine Anpassung der Stimulationsamplitude nicht vollständig beheben ließ. Deshalb erfolgte bei zwei Patienten eine operative Anlage einer epikardialen linksventrikulären Elektrode.

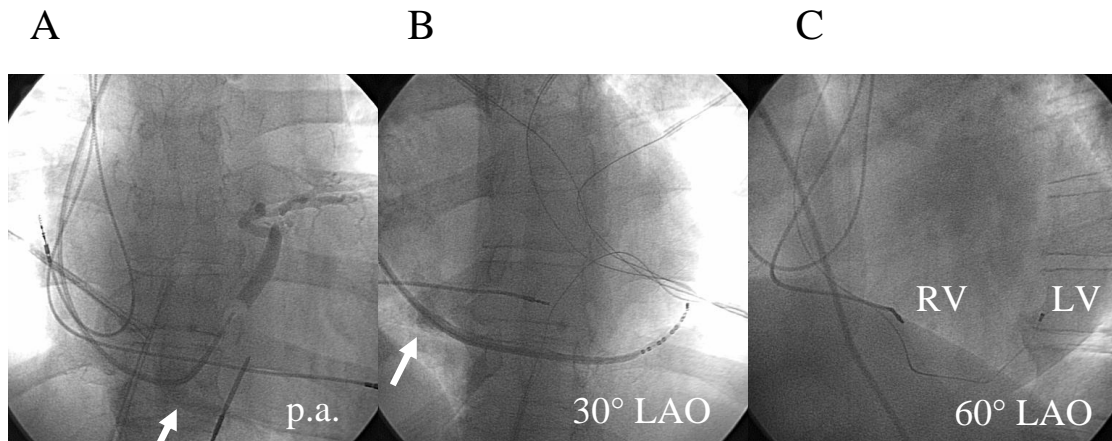


Abbildung 4 Implantation der linksventrikulären Elektrode über die direkte Sondierung einer posterioren Vene.

A Retrograde Darstellung des Koronarsinus mit Kontrastmittel. Der Ballonkatheter okkludiert den Haupt-Koronarsinus, über Kollateralen der Vena cordis magna füllt sich eine posteriore Koronarvene, die unmittelbar am Koronarsinus-Ostium (Pfeil) mündet. **B** Sondierung der posterioren Vene mittels eines 5F-EP-Katheters, der Führungskatheter wurde in diese Vene vorgeschoben. Mittels Kontrastmittelgabe über den Führungskatheter wurde die Anatomie der Seitvene dargestellt, hierbei zeigt sich eine selektive Einmündung der posterioren Vene in den rechten Vorhof (Pfeil). **C** Implantation der linksventrikulären Elektrode (LV) posterolateral in der sondierten Vene. Die rechtsventrikuläre Elektrode (RV) liegt apikal im rechten Ventrikel.

Durch diese Implantationstechnik, die bei einer bestimmten Koronarsinus-Anatomie vorteilhaft ist, konnte die Rate erfolgreicher transvenöser Implantationen erhöht werden (Abbildung 5).

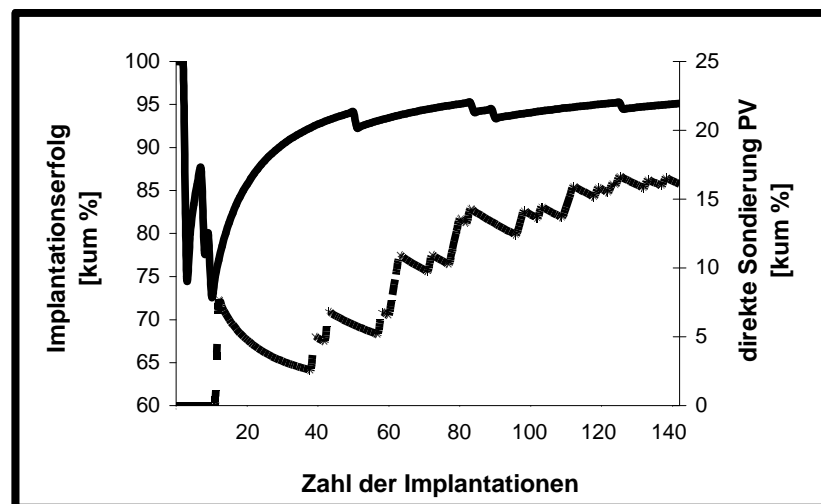


Abbildung 5 Kumulierte Prozentzahl der Implantation über eine direkte Sondierung einer posterioren Vene im Vergleich mit dem Gesamt-Implantationserfolg.

Ansteigen der kumulativen Prozentzahl der Implantationen der linksventrikulären Elektrode über eine direkte Sondierung einer posterioren Vene (PV) = gestrichelte Linie und rechte Ordinate; kumulativer Gesamt-Implantationserfolg = durchgehende Linie und linke Ordinate.

4.3.2.2. Inzidenz und Bedeutung einer Venenklappe am Koronarsinus-Ostium

Bei der Darstellung des Koronarsinus mit Kontrastmittel wurde das Ostium auf das Vorliegen einer Venenklappe (Valvula sinus coronarii = Thebesius-Klappe) beurteilt. Diese Klappe war bei 15 Patienten (10,5%) nachweisbar und teilweise fenestriert. Beispiele einer prominenten Klappe sind in **Abbildung 6** dargestellt. Die Inzidenz der Thebesius-Klappe war unabhängig von der bestehenden linksventrikulären Dilatation: Der LVED betrug 69 ± 11 mm bei Vorliegen der Klappe und 71 ± 10 mm bei Abwesenheit der Klappe ($p = 0,38$).

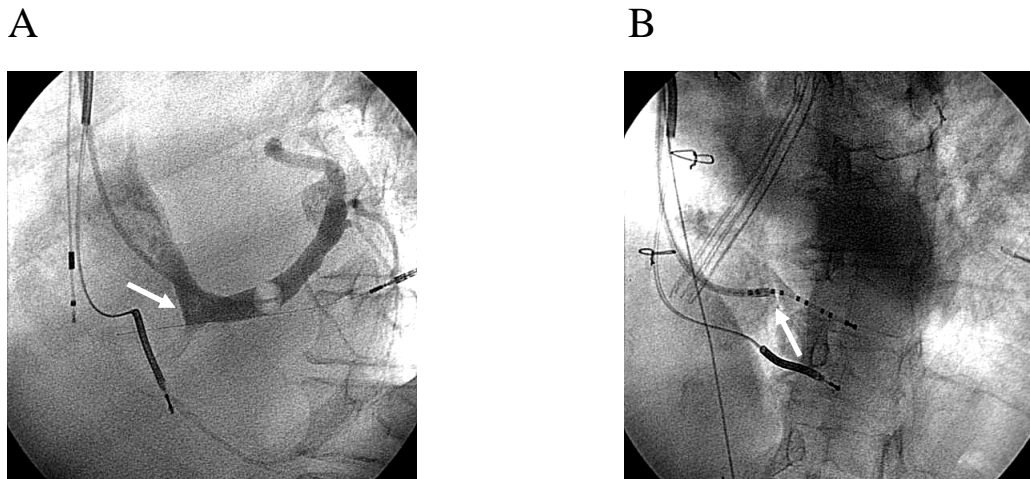


Abbildung 6 Beispiele einer Klappe am Koronarsinus-Ostium (Thebesius-Klappe).

A Darstellung der Klappe (Pfeil) in 30° LAO-Projektion. Sondierung des Koronarsinus kranial der Klappe.

B Sondierung des Koronarsinus mit einem 5F-EP-Katheter durch eine fenestrierte Klappe (Pfeil), 30° LAO-Projektion. Der größere 9F-Führungskatheter liegt auf der Vorhofseite der Klappe, der Koronarsinus ist mit dem 9F-Führungskatheter aufgrund der Thebesius-Klappe nicht sondierbar.

Die Thebesius-Klappe am Koronarsinus-Ostium stellte ein relevantes Hindernis für die Implantation der linksventrikulären Elektrode dar. Bei zwei Patienten machte diese Klappe die transvenöse Implantation der linksventrikulären Elektrode unmöglich, auch sonst führte sie zu einer deutlich schwierigeren Sondierbarkeit des Koronarsinus, insbesondere mit dem Führungskatheter. Dies schlug sich in signifikant verlängerten Operations- und Röntgen-Durchleuchtungszeiten nieder (**Tabelle 5**).

Tabelle 5 Bedeutung einer Venenklappe am Koronarsinus-Ostium für die Operations- und Röntgen-Durchleuchtungszeit

	Ostiale Klappe	Keine ostiale Klappe	p
OP-Zeit (min)	182 ± 35	148 ± 51	0,01
DL-Zeit (min)	50 ± 28	26 ± 16	0,006

OP-Zeit = Operationszeit; DL-Zeit = Durchleuchtungszeit

4.3.3. Elektrodenplatzierung

Es wurden 136 transvenöse linksventrikuläre Elektroden in einem ventrikulären Seitast des Koronarsinus platziert. Die endgültige Elektrodenlage wurde als posterior, posterolateral, lateral, anterolateral und anterior klassifiziert (siehe Abschnitt 3.5.5.). In unserer Untersuchung wurden die linksventrikulären Elektroden in folgenden Positionen platziert:

posterior	n=8	(5,9%)
posterolateral	n=39	(28,7%)
lateral	n=68	(50,0%)
anterolateral	n=11	(8,1%)
anterior	n=8	(5,9%)

Als anteriore Platzierung wurde eine Implantation in der Vena cordis magna distal der Vieussen'schen Klappe (embryonales Relikt) bezeichnet, darunter fällt auch eine anteroseptale Platzierung.

4.3.4. Linksventrikuläre Reizschwelle

Die linksventrikuläre Reizschwelle wurde während der Implantation bei 0,5 ms Impulsbreite bestimmt. Bei bipolaren Elektroden mit mehreren möglichen Stimulationskonfigurationen wurde die Konfiguration mit der niedrigsten Reizschwelle ermittelt. Die mittlere Reizschwelle betrug $1,3 \pm 0,9$ V mit einer Spannweite von 0,2 V bis 4,4 V und lag damit höher als konventionelle rechtsventrikuläre Reizschwellen

(Mittelwert 0,53 V bei 0,5 ms Impulsbreite, n=166, Daten der Klinik für Innere Medizin I der Friedrich-Schiller-Universität Jena von 2005).

4.3.5. Vergleich verschiedener linksventrikulärer Elektroden

In einer Untergruppe wurden 47 konsekutive Implantationen von zwei unterschiedlichen linksventrikulären Elektroden einer Firma untersucht. Es handelte sich zum einen um eine gerade, flexible linksventrikuläre Elektrode für kleine, geschlängelte Koronarvenen (Easytrak 2, bipolar, Guidant) und zum anderen um eine Helix-förmige linksventrikuläre Elektrode (Easytrak 3, bipolar, Guidant) für größere Koronarvenen. Beide linksventrikuläre Elektroden sind sogenannte „over the wire“-Elektroden. Der implantierende Arzt wählte nach der intraoperativ durchgeführten retrograden Koronarsinus-Darstellung die präferierte Elektrode aus, im Fall eines Implantationsmisserfolges wurde die andere linksventrikuläre Elektrode verwendet. Die Reizschwellenmessungen erfolgten während der Implantation und in der Nachsorge. Die initial vom Implantateur ausgewählte Elektrode konnte bei 41 Patienten (89%) implantiert werden. Durch das Wechseln auf die jeweils andere Elektrode konnte die Implantation einem posterioren bis lateralen Bereich des linken Ventrikels bei 45 Patienten (96%) erfolgreich durchgeführt werden, bei einem Patienten musste eine anteriore Position gewählt werden. Ein Patient in dieser Untergruppe konnte nicht transvenös implantiert werden (prominente Thebesius-Klappe am Koronarsinus-Ostium). Die Stimulationsreizschwellen (bei 0,5 ms Impulsbreite) während der Implantation und in den Nachkontrollen sind in der **Tabelle 6** zusammengefasst.

Tabelle 6 Reizschwellen zweier unterschiedlicher linksventrikulärer Elektroden bei der Implantation und im Verlauf

<u>Elektrodentyp</u>	<u>linksventrikuläre Reizschwelle</u>			
	bei Implantation	vor Entlassung	nach 6 Wochen	nach 6 Monaten
Easytrak 2	1,0±0,5 V (n=21)	1,4±1,0 V (n=21)	1,4±1,3 V (n=20)	1,2±1,0 V (n=11)
Easytrak 3	1,5±0,7V* (n=25)	1,6±1,1 V (n=25)	1,3±0,9 V (n=21)	1,4±1,2 V (n=11)

*p<0,05 vs. Easytrak 2 bei Implantation

Die Reizschwelle der helikalen Elektrode (Easytrak 3) ist bei der Implantation höher, im weiteren Verlauf ist kein Unterschied zwischen beiden Elektroden nachweisbar, es zeigt sich auch nach Beendigung der Einheilungsphase (ca. 3 Monate) eine stabile Reizschwelle.

4.3.6. Komplikationen

Die Komplikationen wurden in akute (während der Implantation oder während des stationären Aufenthaltes) und chronische Implantations-bedingte Komplikationen eingeteilt (**Tabelle 7**). Von den 143 Patienten konnten 136 Patienten transvenös implantiert werden. Bei den sieben nicht erfolgreichen transvenösen Implantationen traten keine Komplikationen auf.

Tabelle 7 Akut- und chronische Komplikationen der transvenösen Implantation

Art der Komplikation	akut	chronisch
Tod	1 (0,7%)	
Dislokation der rechtsventrikulären Elektrode	1 (0,7%)	0
Dislokation der rechtsatrialen Elektrode	0	0
Dislokation der linksventrikulären Elektrode	1 (0,7%)	3 (2,1%)
Perikarderguss	2 (1,4%)	0
Partielle Dissektion des Koronarsinus	2 (1,4%)	entfällt
Stimulation des Nervus phrenicus (nicht behebbar)	0	2 (1,4%)
Infektion	0	0
revisionspflichtiges Hämatom	0	1 (0,7%)
Pneumothorax	0	entfällt

Bei den Akutkomplikationen trat ein Todesfall aufgrund eines kardiogenen Schocks bei regelrechter Aggregatfunktion auf. Der 51-jährige Patient verstarb 14 Tage nach Implantation, er war vor der Implantation im medikamentös therapierefraktärem Stadium NYHA IV und katecholaminpflichtig. Eine dringliche Herztransplantation oder ein linksventrikuläres Unterstützungssystem wurde nach Konsil mit den herzchirurgischen Kollegen bei einem bestehenden Diabetes mellitus mit multiplen Folgeerkrankungen als nicht indiziert angesehen. Weiterhin traten in dem Patientenkollektiv zwei hämodynamisch relevante Perikardergüsse auf (beide durch die Platzierung der rechtsventrikulären ICD-Elektrode bedingt), von denen einer mittels Perikardiozentese entlastet werden musste. Von den vier Dislokationen der linksventrikulären Elektrode war eine bereits am ersten postoperativen Tag nachweisbar. Die übrigen drei Dislokationen traten ein, drei bzw. acht Monate nach der Implantation auf, wobei die letztgenannte Dislokation mit einer Aufrüstung auf einen biventrikulären ICD assoziiert war. Alle Elektrodendislokationen konnten folgenlos durch einen Revisionseingriff korrigiert werden. Bei zwei Patienten trat sechs bzw. acht Wochen nach der Implantation Zwerchfellzucken aufgrund einer Stimulation des linken Nervus phrenicus durch die linksventrikuläre Elektrode auf, was auch durch eine

Umprogrammierung der Stimulationsamplitude nicht vollständig zu beheben war. Es erfolgte die chirurgische Implantation einer epikardialen linksventrikulären Elektrode. Zwei partielle Dissektionen des Koronarsinus waren ohne Folgen, es konnte trotzdem eine erfolgreiche transvenöse Implantation durchgeführt werden. Insgesamt traten drei (2,1%) Implantations-bedingte Komplikationen auf, die zum Tod (1 Fall) oder einem nicht funktionsfähigen transvenösen System zur CRT führten (zwei Fälle von Stimulation des Nervus phrenicus).

4.4. KLINISCHER VERLAUF UNTER KARDIALER RESYNCHRONISATIONSTHERAPIE

4.4.1. Mortalität

4.4.1.1. Mortalitätsrate

Es konnten die Mortalitätsdaten von 137 der 143 Patienten (96%) ausgewertet werden. Bei zwei Patienten waren diese Daten nicht verfügbar (unbekannt verzogen). Vier Patienten wurden nicht mit einer linksventrikulären Elektrode versorgt. Hier war jeweils die transvenöse Implantation nicht möglich, es wurde in diesen Fällen keine epikardiale Elektrodenanlage durchgeführt. Die Gründe dafür waren: Dreimal Wunsch des Patienten, einmal eine zweimalige Voroperation bei FALLOT'scher Tetralogie und nur relativer Indikation zur biventrikulären Stimulation bei permanentem AV-Block III°. Von diesen vier Patienten ohne linksventrikuläre Stimulation wurde bei einem Patienten eine Herztransplantation durchgeführt, kein Patient ist verstorben.

Die Mortalitätskurve zeigt einen linearen Verlauf, es gibt keine erhöhte Mortalität zu einem frühen oder späten Zeitpunkt nach Implantation (**Abbildung 7**). Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 19 Monate.

Es traten im untersuchten Patientenkollektiv 39 Todesfälle auf (28,4% aller biventrikulär implantierten Patienten). In der Gruppe der Schrittmacher (PM)-Patienten verstarben 16 von 40 Patienten (40%), in der Gruppe der ICD-Patienten 23 von 97 Patienten (23,7%). Es zeigte sich ein Trend zugunsten einer niedrigeren Mortalität in der ICD-Gruppe, der in der univariaten Analyse jedoch nicht signifikant war ($p=0,055$).

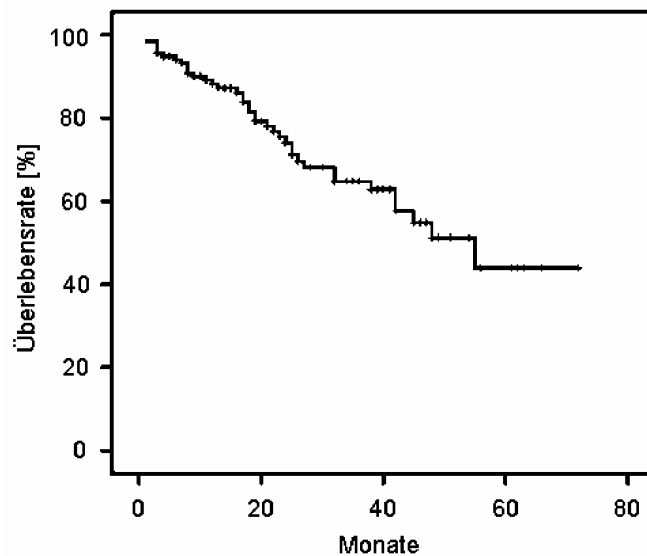


Abbildung 7 Überlebensrate unter CRT.

Die kleinen senkrechten Linien kennzeichnen zensierte Fälle. Die Überlebensrate nach 12 Monaten beträgt 88,2%, nach 24 Monaten 74,1%. Die mediane Überlebenszeit beträgt 55 Monate (95% CI 38-72 Monate).

4.4.1.2. Todesursachen

Die häufigste Todesursache war eine terminale Herzinsuffizienz (21 Patienten bzw. 54% der Todesfälle). Die Häufigkeit der verschiedenen Todesursachen ist in der **Tabelle 8** dargestellt.

Es verstarben 13 Patienten in der ICD-Gruppe (13% der ICD-Patienten) und 8 Patienten in der PM-Gruppe (20% der PM-Patienten) an einer Herzinsuffizienz, es besteht diesbezüglich kein signifikanter Unterschied.

Die Rate des plötzlichen Herztodes im untersuchten Patientenkollektiv war relativ niedrig. Es verstarben 18% der Patienten plötzlich, wobei die Rate des plötzlichen Herztodes in der PM-Gruppe 25% und in der ICD-Gruppe 13% betrug. Dieser Unterschied war aufgrund der geringen Zahl plötzlicher Todesfälle nicht signifikant ($p = 0,34$).

Tabelle 8 Todesursachen unter CRT

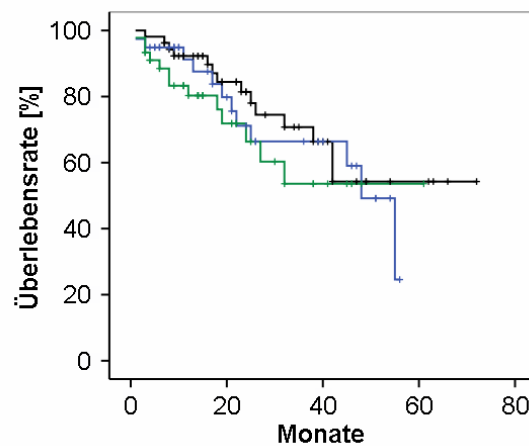
Todesursache	n
kardial	28 (72%)
Herzinsuffizienz	21 (54%)
plötzlicher Herztod	7 (18%)
zerebral	2 (5%)
Sepsis	4 (10%)
andere	5 (13%)

Die vier Todesfälle durch eine Sepsis waren in keinem Fall durch eine Infektion des Aggregates oder der Elektroden bedingt. Die „anderen“ Todesursachen waren jeweils einmal: schweres chronisch obstruktives Lungenemphysem, nekrotisierende Vaskulitis, gastrointestinale Blutung, Nierenzell-Karzinom, Suizid.

4.4.1.3. Prädiktoren

4.4.1.3.1. Indikationen gemäß Richtlinien

Die untersuchten Patienten waren im Stadium NYHA III oder schlechter unter optimaler medikamentöser Therapie und hatten eine schwer eingeschränkte LVEF. Nach den Richtlinien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie aus dem Jahre 2005 wurde eine Gruppeneinteilung vorgenommen (s. Abschnitt 3.7.4.).



Klasse I (n)	53	30	12	4
Klasse IIa (n)	39	19	9	0
Klasse IIb (n)	45	17	5	1

Abbildung 8 Überlebensraten unter CRT in Abhängigkeit von der Indikationsklasse.

Die kleinen senkrechten Linien kennzeichnen zensierte Fälle. Schwarze Linie = Klasse I-Indikation; blaue Linie = Klasse IIa-Indikation; grüne Linie = Klasse IIb-Indikation (Erklärung siehe Text). Unter der Abbildung ist die Anzahl der Patienten in jeder Gruppe zum jeweiligen Zeitpunkt dargestellt. $p = 0,53$ für Klasse I vs. Klasse IIa; $p = 0,23$ für Klasse I vs. Klasse IIb

Die Einteilung nach absoluten (Klasse I) und relativen Indikationen (Klasse IIa/IIb) zur CRT zeigte keine signifikanten Unterschiede im Überleben der Patienten (**Abbildung 8**).

4.4.1.3.2. Elektrodenlage

Es wurde immer versucht, die linksventrikuläre Elektrode in einem Bereich der freien Wand des linken Ventrikels (posterior bis lateral) zu platzieren. Nur wenn dies aufgrund der Morphologie der Koronarsinus-Venen nicht möglich war, erfolgte eine anterolaterale oder anteriore Platzierung. In die Auswertung zur Mortalität wurden auch die epikardial implantierten Elektroden (n=5) aufgenommen.

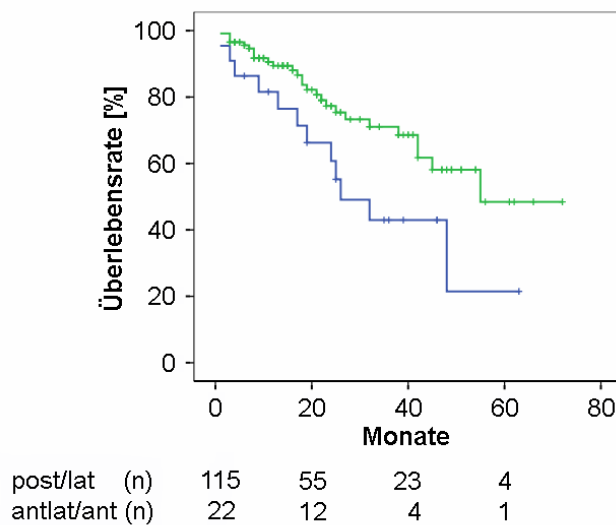


Abbildung 9 Überlebensraten unter CRT in Abhängigkeit von der Lage der linksventrikulären Elektrode.

Die kleinen senkrechten Linien kennzeichnen zensierte Fälle. Grüne Linie = Platzierung posterior bis lateral (post/lat); blaue Linie = Platzierung anterolateral oder anterior (antlat/ant). Unter der Abbildung ist die Anzahl der Patienten in jeder Gruppe zum jeweiligen Zeitpunkt dargestellt. $p = 0,03$ für post/lat vs antlat/ant.

Wie in der **Abbildung 9** gezeigt, führt eine posteriore bis laterale Elektrodenlage zu einem signifikant besseren Überleben.

4.4.1.3.3. NYHA-Stadium vor Implantation

Es wurde untersucht, ob der Schweregrad der Herzinsuffizienz vor der Implantation einen Einfluss auf die Mortalität unter der CRT hat. Dazu erfolgte eine Einteilung der Patienten in zwei Gruppen: (1) Patienten mit Herzinsuffizienz Stadium NYHA III und (2) Patienten mit einer Herzinsuffizienz schlechter als NYHA III. Es zeigt sich, dass Patienten der Gruppe 2 eine signifikant schlechtere Prognose hatten (**Abbildung 10**).

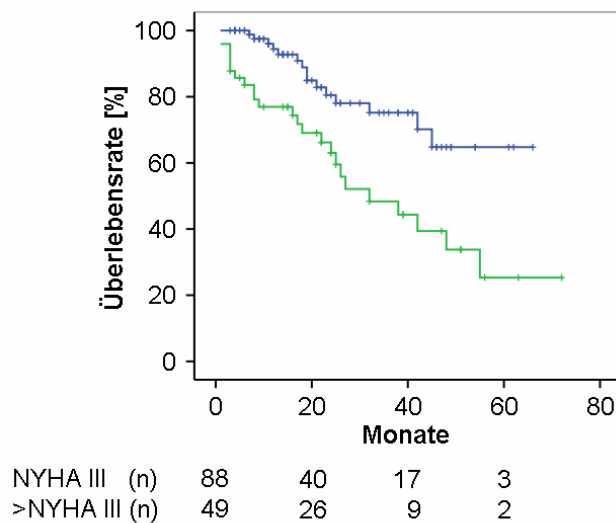


Abbildung 10 Überlebensraten unter CRT in Abhängigkeit vom NYHA-Stadium vor Implantation.

Die kleinen senkrechten Linien kennzeichnen zensierte Fälle. Blaue Linie = Stadium NYHA III; grüne Linie = Stadium >NYHA III. Unter der Abbildung ist die Anzahl der Patienten in jeder Gruppe zum jeweiligen Zeitpunkt dargestellt. $p = 0,001$ für Stadium NYHA III vs. >NYHA III.

Diese Aussage wird weiter gestützt durch eine Einteilung nach der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit. Eine maximale Sauerstoffaufnahme in der Spiroergometrie von $<14 \text{ ml/min*kg}$ Körpergewicht bzw. ein Stadium NYHA IV (Herzinsuffizienz in Ruhe) waren im Vergleich zu Patienten mit einer maximalen Sauerstoffaufnahme von $\geq 14 \text{ ml/min*kg}$ Körpergewicht mit einer signifikant schlechteren Prognose assoziiert (**Abbildung 11**), die Überlebensrate nach 12 Monaten betrug 83,8 vs. 100%.

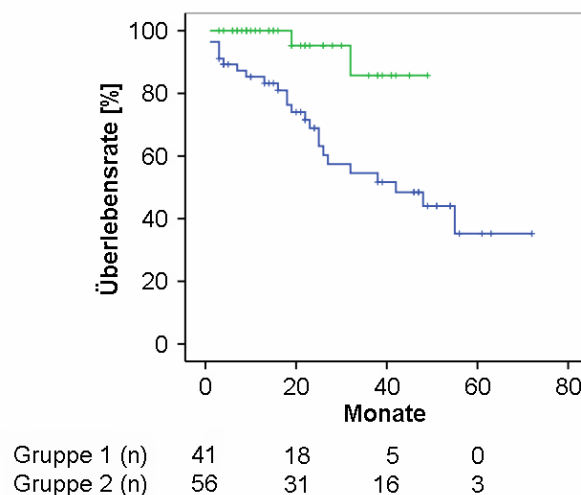


Abbildung 11 Überlebensraten unter CRT in Abhängigkeit von der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit.

Die kleinen senkrechten Linien kennzeichnen zensierte Fälle. Grüne Linie = Gruppe 1 ($\text{VO}_2\text{max} \geq 14 \text{ ml/min*kg Körpergewicht}$); blaue Linie = Gruppe 2 ($\text{VO}_2\text{max} < 14 \text{ ml/min*kg Körpergewicht}$ oder Stadium NYHA IV). Unter der Abbildung ist die Anzahl der Patienten in jeder Gruppe zum jeweiligen Zeitpunkt dargestellt. $p = 0,002$ für Gruppe 1 vs. Gruppe 2.

4.4.1.3.4. Multivariate Prädiktoren

Es wurden epidemiologische und anamnestische Daten, EKG- und echokardiographische Parameter sowie die Elektrodenplatzierung und die Art des biventrikulären Aggregates (Schrittmacher bzw. ICD) in ein multivariates Modell aufgenommen, um deren Einfluss auf die Mortalität zu bestimmen (**Abbildung 12**).

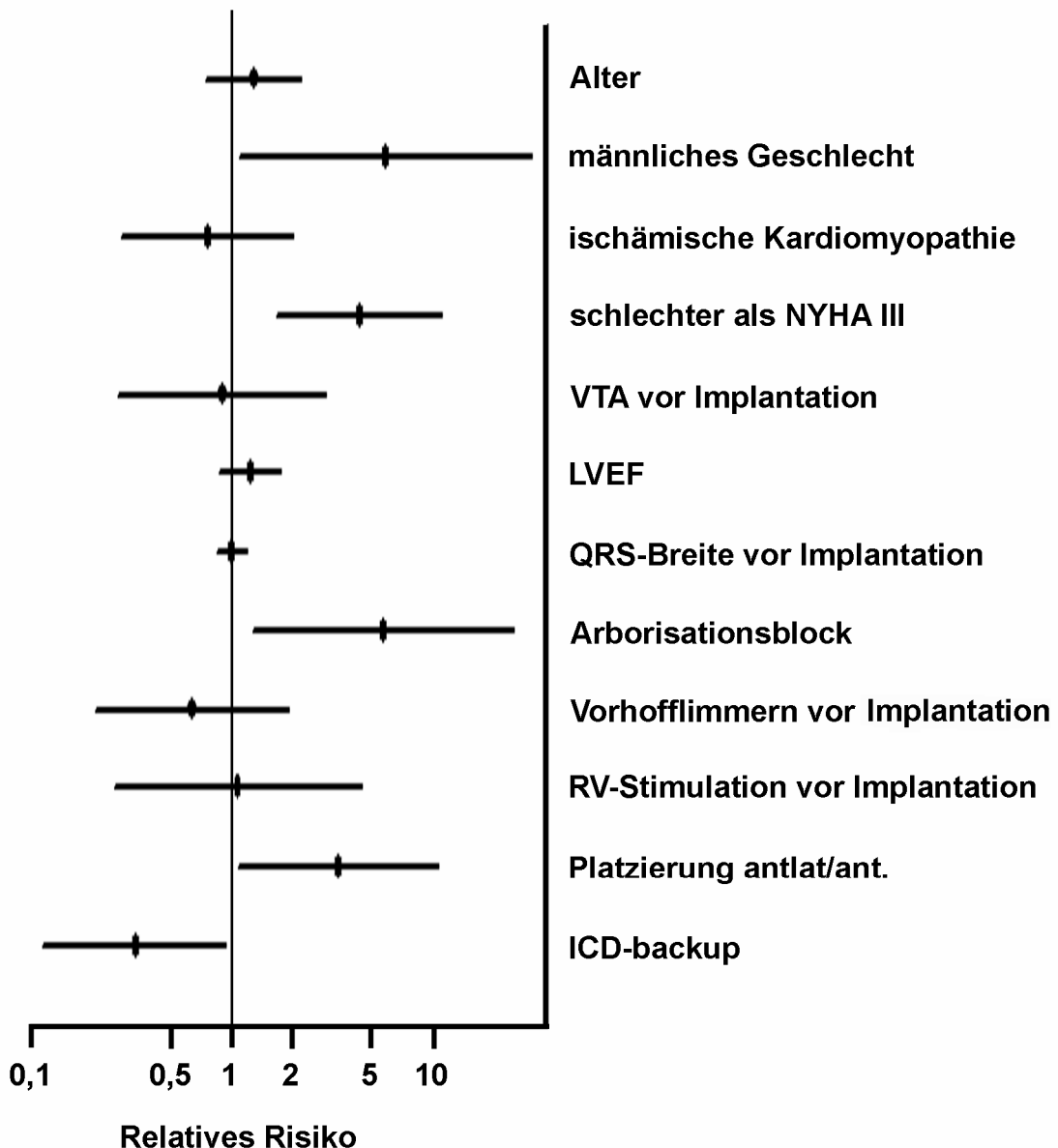


Abbildung 12 Relatives Risiko für den Tod jeder Ursache unter CRT in verschiedenen Untergruppen.

Es ist jeweils das relative Risiko mit dem 95% CI dargestellt. Ein relatives Risiko <1 bedeutet eine geringere Mortalität bei dem entsprechenden Parameter. Alter = Patientenalter bei Implantation (kategorisiert in Dekaden); VTA = symptomatische ventrikuläre Tachyarhythmien; LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion vor Implantation (kategorisiert in 5%-Schritten, die schlechtere LVEF ist rechts); QRS-Breite (kategorisiert in 10 ms-Schritten);

RV-Stimulation = permanente rechtsventrikuläre Stimulation durch einen bereits vorher implantierten konventionellen Schrittmacher oder ICD; Platzierung antlat/ant = Platzierung der linksventrikulären Elektrode anterolateral oder anterior; ICD-backup = Implantation eines biventrikulären ICD.

Das Alter des Patienten bei Implantation, die Ätiologie der Herzinsuffizienz (ischämische oder nichtischämische KMP), ventrikuläre Tachyarhythmien (VTA) vor der Implantation sowie die Ejektionsfraktion sind in diesem multivariaten Modell keine Prädiktoren der Mortalität. Die Breite des QRS-Komplexes und Vorhofflimmern vor der Implantation sind ebenso ohne Einfluss. Patienten mit permanenter rechtsventrikulärer Stimulation vor der Implantation, die mit einer linksventrikulären Elektrode auf ein biventrikuläres System aufgerüstet wurden, haben gegenüber den Patienten im Spontanrhythmus keine schlechtere Prognose.

Dagegen haben männliche Patienten sowie Patienten mit sehr weit fortgeschrittener Herzinsuffizienz (schlechter als Stadium NYHA III) eine schlechtere Prognose unter CRT. Ebenso wirkt sich ein Arborisationsblock ungünstig auf die Prognose aus. Wenn die linksventrikuläre Elektrode anterolateral oder anterior platziert werden muss, haben diese Patienten eine erhöhte Mortalität gegenüber Patienten mit posteriorer bis lateraler Elektrodenlage. Ein biventrikulärer ICD führt gegenüber der Implantation eines biventrikulären Schrittmachersystems zu einer verringerten Mortalität. Das relative Risiko der multivariat signifikanten Prädiktoren für den Tod jeder Ursache ist in der **Tabelle 9** aufgelistet.

Tabelle 9 Multivariate Prädiktoren für den Tod jeder Ursache

Variable	Relatives Risiko und 95% CI	p
Männliches Geschlecht	5,6 (1,1 – 29,5)	0,04
schlechter als Stadium NYHA III	4,2 (1,6 – 10,6)	0,003
Arborisationsblock	5,5 (1,3 – 23,9)	0,02
Platzierung antlat/ant.	3,3 (1,1 – 10,2)	0,04
ICD-backup	0,33 (0,1 – 0,9)	0,03

Dies bedeutet, dass z.B. bei einer Platzierung der linksventrikulären Elektrode in anterolateraler oder anteriorer Position statistisch gesehen ein 3,3-fach erhöhtes Mortalitätsrisiko gegenüber einer Platzierung in posteriorer bis lateraler Position besteht. Dagegen führt die Implantation eines biventrikulären ICD gegenüber der Implantation eines Schrittmachers zu einer statistisch um 67% reduzierten Wahrscheinlichkeit zu versterben.

4.4.2. Kardiale Dekompensationen

Die klinischen Daten hinsichtlich einer kardialen Dekompensation unter CRT waren von 119 Patienten verfügbar. Eine kardiale Dekompensation mit der Notwendigkeit einer Hospitalisierung trat bei 36 Patienten (30%) auf. Bei sieben dieser Patienten war die Dekompensation mit einem neu aufgetretenen Vorhofflimmern vergesellschaftet. Dabei kann nicht unterschieden werden, ob das Vorhofflimmern zur Dekompensation geführt hat oder im Rahmen der Dekompensation aufgetreten ist.

Der zeitliche Verlauf bis zu einer ersten Dekompensation ist in der **Abbildung 13** aufgezeigt.

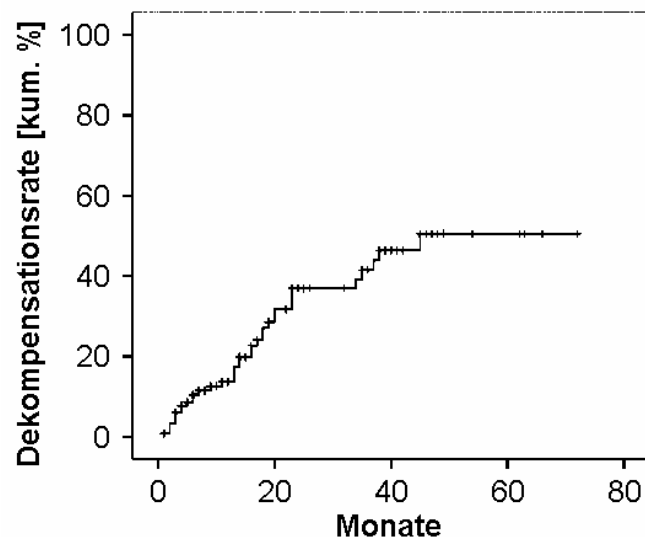


Abbildung 13 Zeitlicher Verlauf bis zur ersten kardialen Dekompensation.

Die kleinen senkrechten Linien kennzeichnen zensierte Fälle. Die Wahrscheinlichkeit einer Dekompensation nach 12 Monaten beträgt 14%, nach 24 Monaten 37%, nach 36 Monaten 42% und nach 48 Monaten 50%.

Die meisten kardialen Dekompensationen traten in den ersten 24 Monaten nach der Implantation auf (31 der insgesamt 36 Ereignisse).

4.4.3. Tod jeder Ursache und Zeit bis zur ersten kardialen Dekompensation

In unserer Studie zeigte sich, dass die ereignisfreie Überlebensrate unter CRT nach einem Jahr 78,2% betrug. Die übrigen Daten sind in **Abbildung 14** dargestellt.

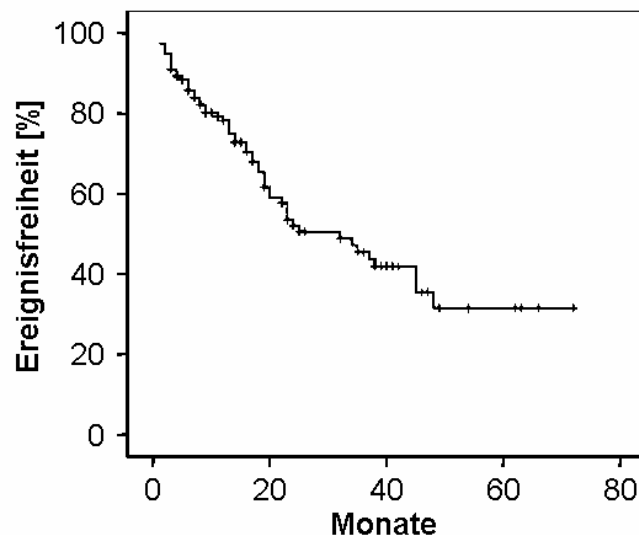


Abbildung 14 Zeitlicher Verlauf bis zur ersten kardialen Dekompensation oder Tod.

Die kleinen senkrechten Linien kennzeichnen zensierte Fälle.

Nach 12 Monaten waren 78,2% der Patienten ereignisfrei, nach 24 Monaten 52,1%, nach 36 Monaten 45,5% und nach 48 Monaten 31,5%.

4.4.4. Klinische Belastbarkeit

Patienten, bei denen mit der CRT eine Verbesserung der klinischen Belastbarkeit erreicht wurde, werden im Folgenden als Responder bezeichnet.

4.4.4.1. Klinische Responder sechs Monate nach Implantation

Patienten mit einer klinischen Verbesserung um mindestens ein NYHA-Stadium sechs Monate nach Implantation wurden als Responder definiert. Die klinischen Daten waren bei 109 Patienten (78,4%) verfügbar (**Abbildung 15**). Bei den übrigen 30 Patienten konnten keine Daten nach sechs Monaten erhoben werden. Gründe hierfür waren: der Tod von 7 Patienten innerhalb der ersten sechs Monate nach Implantation, von 19

Patienten lagen nur Mortalitätsdaten vor (Nachsorge außerhalb), bei 4 Patienten war der Nachbeobachtungszeitraum < 6 Monate.

Nach dem oben erwähnten Kriterium (Besserung um mindestens ein NYHA-Stadium) waren 84 Patienten (77,1%) Responder unter der CRT.

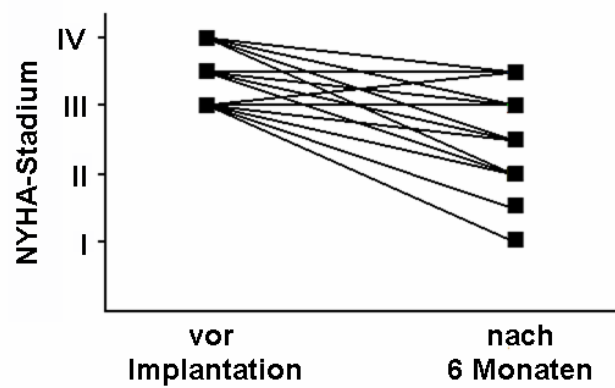


Abbildung 15 Klinischer Verlauf (NYHA-Stadium) nach sechs Monaten CRT.
Es sind die Daten von 109 Patienten dargestellt (durch Überlappung nicht alle sichtbar).

Diese klinische Besserung war statistisch signifikant (**Abbildung 16**).

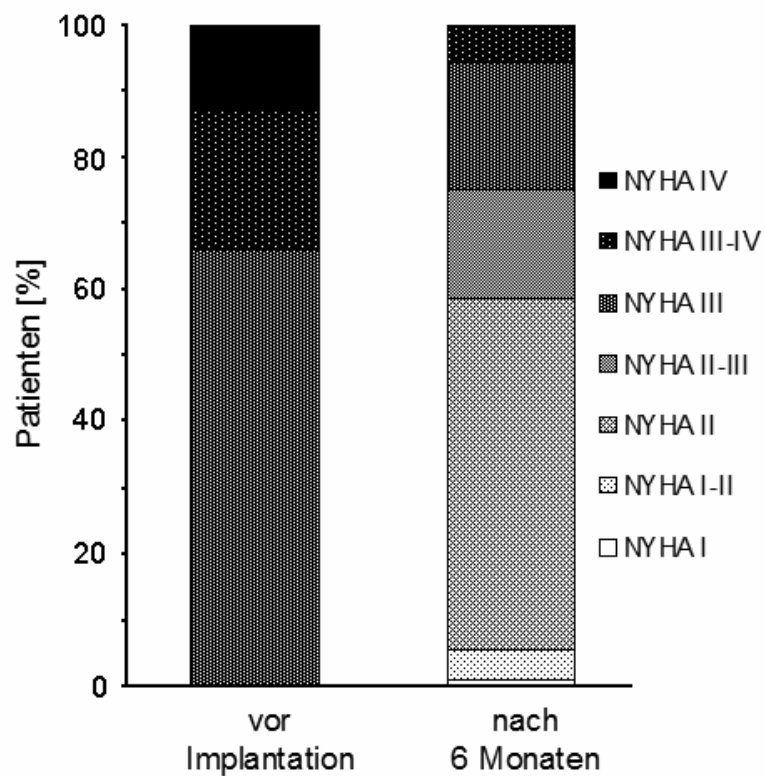


Abbildung 16 Prozentzahl der Patienten in den verschiedenen NYHA-Stadien vor und nach sechsmonatiger CRT.

Die Gesamtzahl ist jeweils 100%, die NYHA-Stadien sind in verschiedenen Graustufungen dargestellt (s. Legende), schlechtere NYHA-Stadien sind dunkler kodiert. $p < 0,001$ (vor Implantation vs. nach 6 Monaten).

4.4.4.1.1. Prädiktoren

Klinische, echokardiographische und EKG-Parameter sowie die Platzierung der linksventrikulären Elektrode wurde bei Respondern und Nicht-Respondern nach sechsmonatiger CRT in der **Tabelle 10** verglichen .

Tabelle 10 Vergleich verschiedener Eingangsparameter bei Respondern und Nicht-Respondern nach sechsmonatiger CRT

	Responder (n=84)	Nicht-Responder (n=25)	p
Alter [Jahre]	64,0 ± 8,8	63,1 ± 10,1	0,66
männliches Geschlecht [%]	81,0	84,0	0,73
ischämische Kardiomyopathie [%]	34,5	32,0	0,81
Rhythmus			
Sinusrhythmus [%]	67,9	64,0	0,79
Vorhofflimmern [%]	22,6	24,0	0,88
rechtsventrikuläre Stimulation [%]	9,5	12,0	0,72
Arborisationsblock [%]	10,7	8,0	0,76
QRS-Breite [ms]	174,3 ± 28,6	175,8 ± 27,8	0,81
linksventrikuläre Ejektionsfraktion [%]	23,4 ± 7,2	24,4 ± 7,3	0,54
LVED [mm]	71,7 ± 9,5	70,0 ± 11,8	0,45
Elektrodenlage posterior bis lateral [%]	88,1	72,0	0,05

Plus-Minus-Werte sind Mittelwerte ± Standardabweichung. LVED = linksventrikulärer enddiastolischer Diameter

Es zeigt sich, dass die Responder-Rate unabhängig vom Geschlecht der Patienten ist. Patienten mit ischämischer KMP profitieren ebenso wie Patienten mit nichtischämischer KMP. Patienten mit Vorhofflimmern im EKG vor Implantation zeigen im klinischen Verlauf nach sechs Monaten CRT die gleiche Rate einer klinischen Besserung wie Patienten im Sinusrhythmus. Dies gilt auch für Patienten mit bereits bestehender rechtsventrikulärer Stimulation vor Implantation, die auf ein biventrikuläres System aufgerüstet wurden. Hingegen war die Implantation der linksventrikulären Elektrode in einer posterioren bis lateralen Position mit einer deutlich höheren, statistisch grenzwertig signifikanten Besserung der klinischen Belastbarkeit gegenüber einer Implantation in einer anterioren oder anterolateralen Position verbunden. Die in der Tabelle 10 genannten Parameter wurden zusätzlich in einer multivariaten Analyse untersucht (**Abbildung 17**).

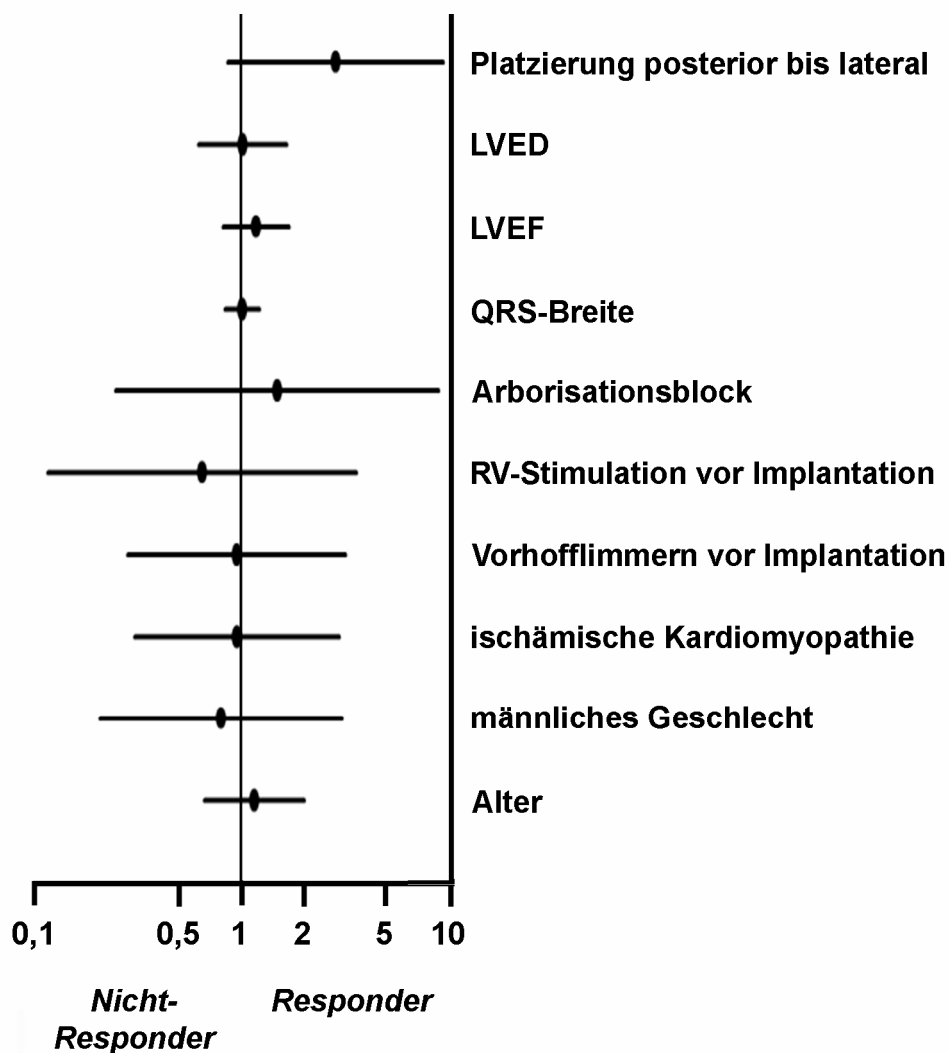


Abbildung 17 Wertigkeit verschiedener Parameter für die Vorhersage einer klinischen Besserung nach sechs Monaten CRT.

Es ist jeweils die Odd's Ratio mit dem 95% CI dargestellt. Eine Ratio >1 kennzeichnet Responder. Platzierung posterior bis lateral = Platzierung der linksventrikulären Elektrode posterior bis lateral; LVED = linksventrikulärer enddiastolischer Diameter (kategorisiert in 10 mm – Schritten); LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion vor Implantation (kategorisiert in 5% - Schritten); QRS-Breite (kategorisiert in 10 ms – Schritten); RV-Stimulation = permanente rechtsventrikuläre Stimulation durch einen bereits vorher implantierten konventionellen Schrittmacher oder ICD; Alter = Patientenalter bei Implantation (kategorisiert in Dekaden).

Eine Platzierung der linksventrikulären Elektrode in einer posterioren, posterolateralen oder lateralen Position war mit einer Ratio von 2,81 (95% CI 0,85 – 9,24) mit einer Besserung der klinischen Belastbarkeit nach sechs Monaten assoziiert, allerdings war das Ergebnis nicht signifikant ($p=0,09$). Die übrigen untersuchten Parameter waren auch

im Trend ohne Hinweis auf eine Aussagekraft hinsichtlich einer klinischen Besserung. Allerdings bestätigen die Ergebnisse der multivariaten die der univariaten Analyse: Die Verbesserung der klinischen Belastbarkeit ist unabhängig von der Grunderkrankung (ischämische oder nichtischämische KMP). Weiterhin war dieser Parameter unabhängig vom Grundrhythmus (Vorhofflimmern oder Sinusrhythmus). Patienten mit einer Aufrüstung auf ein biventrikuläres System (vorherige permanente rechtsventrikuläre Stimulation) profitierten analog zu Patienten mit einer klassischen CRT-Indikation.

4.4.4.2. Klinische Responder im Langzeitverlauf

Es wurde untersucht, welche Patienten auch im Langzeitverlauf (>12 Monate) ein stabiles klinisches Befinden ohne Ereignisse aufweisen. Dieser Auswahl gegenübergestellt wurden alle anderen Patienten, bei denen diesbezüglich vollständige Daten der Nachbeobachtung vorhanden waren, einschließlich der zu jedem Zeitpunkt verstorbenen Patienten. Diese Gegenüberstellung zeigt **Tabelle 11**.

Tabelle 11 Parameter der Patienten mit langfristig stabiler Klinik im Vergleich zu den übrigen Patienten

	Langzeit- Responder (n=36)	Übrige Patienten (n=75)	p
Alter [Jahre]	64,4 ± 8,7	63,4 ± 9,2	0,59
männliches Geschlecht [%]	80,6	85,3	0,42
ischämische Kardiomyopathie [%]	33,3	33,3	1,00
schlechter als Stadium NYHA III	25,0	42,7	0,03
Rhythmus			
Sinusrhythmus [%]	72,2	62,7	0,38
Vorhofflimmern [%]	19,4	25,3	0,42
rechtsventrikuläre Stimulation [%]	8,3	12,0	0,50
Arborisationsblock [%]	14,3	9,6	0,34
QRS-Breite [ms]	174,4 ± 25,8	173,5 ± 29,9	0,88
linksventrikuläre Ejektionsfraktion [%]	24,9 ± 7,9	23,0 ± 6,9	0,19
LVED [mm]	73,9 ± 10,5	70,6 ± 9,4	0,10
Elektrodenlage posterior bis lateral [%]	86,1	84,0	0,73

Plus-Minus-Werte sind Mittelwerte ± Standardabweichung. LVED = linksventrikulärer enddiastolischer Diameter

Einen ereignisfreien Langzeitverlauf mit stabilem klinischen Befinden zeigten 36 Patienten bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 29 Monaten. Man kann erkennen, dass das NYHA-Stadium vor der Implantation einen Einfluss auf eine klinische Langzeitbesserung hat. Patienten, die vor der Implantation schlechter als Stadium NYHA III waren, hatten signifikant weniger einen ereignisfreien Langzeitverlauf als Patienten im Stadium NYHA III. Die anderen untersuchten Basis-Parameter hatten keinen Einfluss auf den ereignisfreien Langzeitverlauf. Insbesondere war bei Patienten mit ischämischer KMP, bei Patienten mit Vorhofflimmern und bei Patienten mit permanenter rechtsventrikulärer Stimulation vor Implantation der ereignisfreie Langzeitverlauf nicht schlechter als bei Patienten mit nichtischämischer KMP und bei Patienten mit vorheriger permanenter rechtsventrikulärer Stimulation.

Um zu untersuchen, ob eine Besserung der echokardiographischen Funktion nach sechs Monaten einen ereignisfreien Langzeitverlauf vorhersagen kann, wurden die LVEF und der LVED vor Implantation und nach sechs Monaten CRT intraindividuell verglichen. Dies geschah unter der Fragestellung, ob ein sogenanntes reverses Remodeling einen ereignisfreien Langzeitverlauf vorhersagen kann. Die oben genannten echokardiographischen Parameter sind in **Abbildung 18** dargestellt.

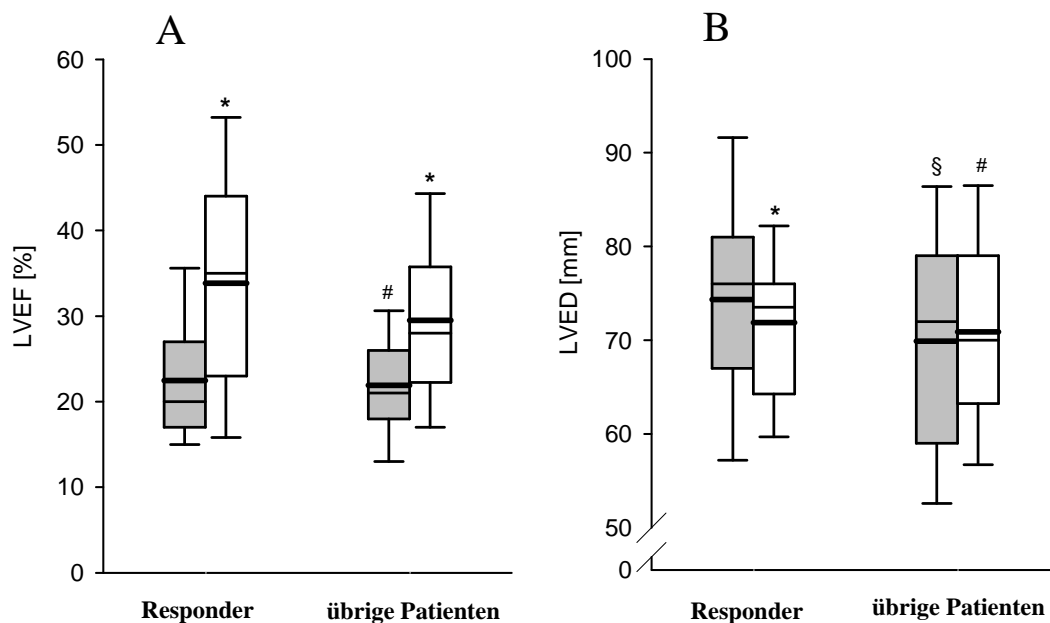


Abbildung 18 Echokardiographische Parameter vor Implantation und nach sechs Monaten bei Langzeit-Respondern und den übrigen Patienten.

Grau = vor Implantation; weiß = sechs Monate nach Implantation; Mittelwerte = dünne waagerechte Linie; Median = dicke waagerechte Linie. Der Balken kennzeichnet die 25% - und 75% - Perzentile, die Fehlerbalken die 10% - und 90% - Perzentile.

A Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF), * $p < 0,001$ vs. vor Implantation, # $p = 0,19$ vs. Responder vor Implantation.

B Linksventrikulärer enddiastolischer Diameter (LVED), * $p < 0,01$ vs. vor Implantation, # $p = 0,31$ vs. vor Implantation, § $p = 0,10$ vs. Responder vor Implantation.

Die Ejektionsfraktion besserte sich in beiden Gruppen, wobei diese Verbesserung in der Gruppe der Langzeit-Responder ausgeprägter war (von $22,5 \pm 7,4\%$ auf $33,8 \pm 12,9\%$) als bei Nicht-Respondern ($21,9 \pm 6,5$ auf $29,5 \pm 10,6\%$). Es zeigte sich eine Verkleinerung des linken Ventrikels nach sechs Monaten CRT bei Patienten, die dann auch im Langzeitverlauf Responder waren; der mittlere LVED verringerte sich in dieser Gruppe von $74,3 \pm 11,8$ mm auf $69,9 \pm 12,3$ mm. Dagegen war bei Patienten, die im

Verlauf nicht ereignisfrei waren, keine Verkleinerung des LVED in der Echokardiographie nach sechs Monaten (initial $71,9 \pm 9,4$ mm, nach sechs Monaten $70,9 \pm 12,3$ mm) nachweisbar. Somit kann ein echokardiographisch nach sechs Monaten nachgewiesenes reverses Remodeling eine Response im Langzeitverlauf (Median 29 Monate) vorhersagen.

4.4.5. Synkopen

4.4.5.1. Inzidenz

Während einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 24 Monaten (Median 20 Monate) traten in dem Patientenkollektiv bei 23 Patienten (19,3%) 26 Synkopen auf (drei Patienten mit jeweils 2 Ereignissen).

Die Klassifizierung der Synkopen in rhythmogene und nicht rhythmogene Synkopen erfolgte nach der Einteilung im Abschnitt 4.4.5.5., der prozentuale Anteil im Gesamtkollektiv ist in der **Abbildung 19** dargestellt.

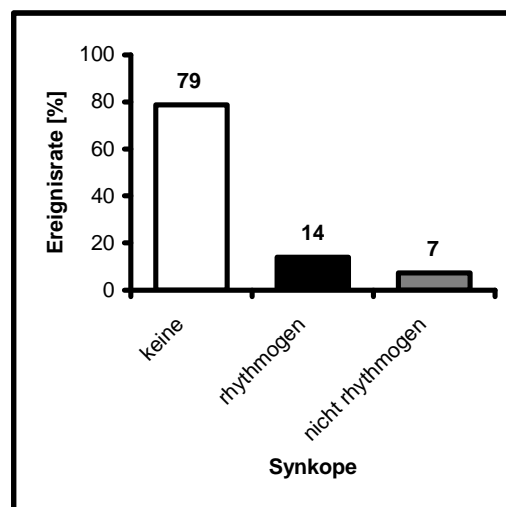


Abbildung 19 Auftreten von Synkopen unter CRT im Nachbeobachtungszeitraum.

Dargestellt ist der prozentuale Anteil rhythmogener und nicht rhythmogener Synkopen.

4.4.5.2. Zeitliches Auftreten

Synkopen waren über den gesamten Beobachtungszeitraum verteilt, jedoch traten nicht rhythmogene Synkopen früher als rhythmogene Synkopen auf (**Abbildung 20**).

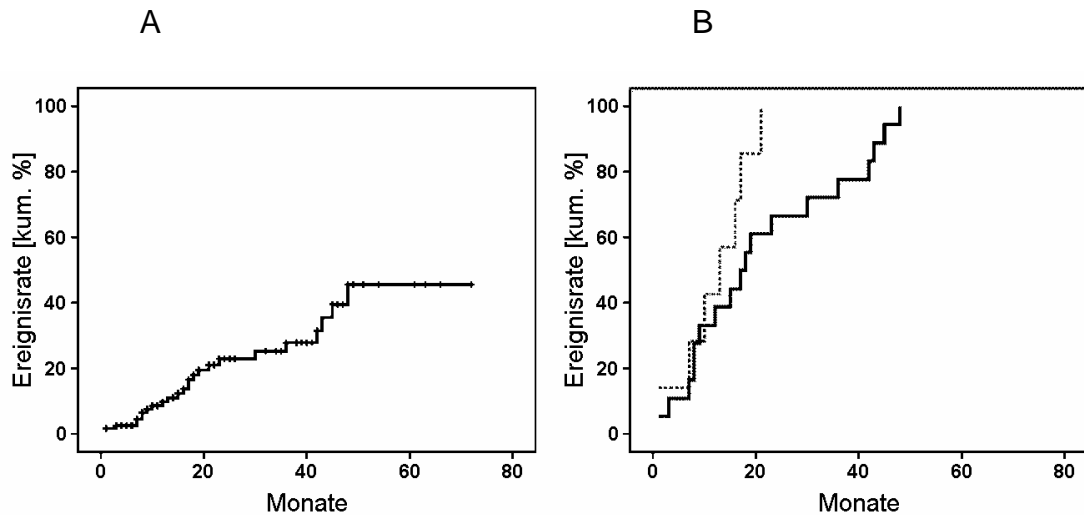


Abbildung 20 Zeitliches Auftreten von Synkopen im Beobachtungszeitraum.
A Synkopen jeglicher Genese unter CRT, kumulierte Prozentzahl. Die senkrechten Linien markieren zensierte Fälle.
B Rhythmogene Synkopen (durchgezogene Linie) und nicht rhythmogene Synkopen (gestrichelte Linie) unter CRT. Die 100%-Markierung der Ordinate stellt die Gesamtzahl der Synkopen einer Kategorie dar.

4.4.5.3. Prädiktoren

4.4.5.3.1. Linksventrikuläre Ejektionsfraktion

Bei Patienten mit rhythmogenen Synkopen war die LVEF signifikant schlechter als bei Patienten ohne Synkopen im Nachbeobachtungszeitraum. Dagegen war die LVEF von Patienten mit nicht rhythmogenen Synkopen und Patienten ohne Synkopen gleich (Abbildung 21).

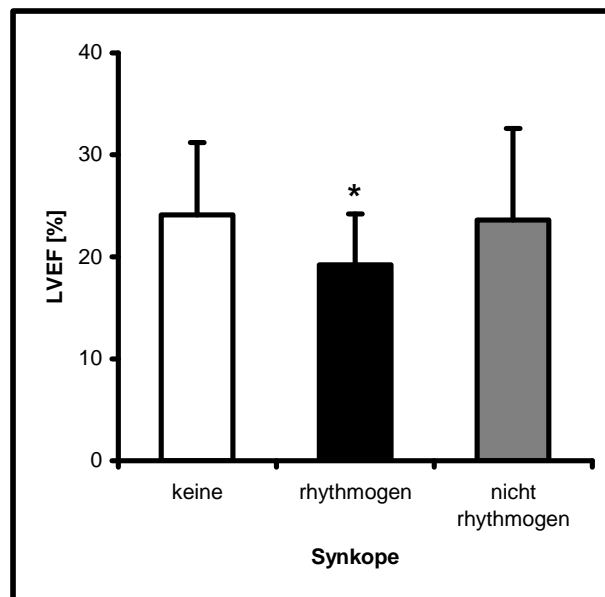


Abbildung 21 Synkopen unter CRT in Abhängigkeit von der LVEF.

Bei Patienten mit rhythmogenen Synkopen (schwarzer Balken) war die LVEF signifikant schlechter ($19,2 \pm 5\%$) als bei Patienten ohne Synkopen (weißer Balken) oder Patienten mit nicht rhythmogenen Synkopen (grauer Balken): $24,1 \pm 7,1\%$ bzw. $23,6 \pm 9\%$; * $p = 0,03$ vs keine Synkopen.

4.4.5.3.2. Synkopen vor Implantation

Es wurde untersucht, ob anamnestisch aufgetretene Synkopen vor der Implantation des biventrikulären Systems eine Aussage für das Auftreten von synkopalen Ereignissen unter CRT darstellen. Anamnestisch waren bei 15 Patienten (4 Patienten mit ischämischer KMP) vor der Implantation Synkopen unklarer Ätiologie aufgetreten. Bei 13 Patienten wurde ein biventrikulärer ICD implantiert, bei zwei Patienten ein biventrikulärer Schrittmacher.

Tabelle 12 Häufigkeit von Synkopen unter CRT in Abhängigkeit von anamnestischen Synkopen vor Implantation

n	Synkope prä	Keine Synkope prä	P
Synkope post	5 (33%)	21 (20%)	0,22
keine Synkope post	10 (67%)	86 (80%)	

prä = vor Implantation; post = nach Implantation

In Tabelle 12 ist gezeigt, dass Synkopen vor der Implantation eines Systems zur CRT keinen Prädiktor für das Auftreten von Synkopen unter CRT darstellen.

4.4.5.3.3. Grunderkrankung

Die Ätiologie der Herzinsuffizienz war für das Auftreten von Synkopen unter CRT ohne Bedeutung, derartige Ereignisse traten bei 19 Patienten (23%) mit nichtischämischer KMP und bei 7 Patienten (18%) mit ischämischer KMP auf. Betrachtet man ausschließlich rhythmogene Synkopen, dann traten diese bei 12 (14%) der Patienten mit nichtischämischer und bei 5 (13%) der Patienten mit ischämischer KMP auf.

4.4.5.3.4. Elektrokardiogramm

Die QRS-Breite und das korrigierte QT-Intervall vor der Implantation stellten ebenso wie das korrigierte QT-Intervall unter CRT keinen Prädiktor für das Auftreten von Synkopen im Beobachtungszeitraum dar (**Tabelle 13**).

Tabelle 13 QRS-Breite und korrigiertes QT-Intervall bei Patienten mit und ohne Synkope unter CRT.

	Synkope post	Keine Synkope post	p
QRS prä [ms]	173 ± 28	175 ± 29	0,77
QTc prä [ms]	491 ± 43	485 ± 44	0,58
QTc post [ms]	494 ± 62	490 ± 44	0,73

QRS = QRS-Breite; QTc = korrigiertes QT-Intervall (BAZETT-Formel)

4.4.5.3.5. Ventrikuläre Arrhythmien vor Implantation

Symptomatische ventrikuläre Tachykardien traten bei 6 Patienten (4,3%) und Kammerflimmern mit Reanimation bei 16 Patienten (11,5%) vor der Implantation auf. Asymptomatische, nichtbeständige ventrikuläre Tachykardien waren in dem untersuchten Patientenkollektiv häufig: Von 132 Patienten war mindestens eine 24-Stunden-EKG-Aufzeichnung verfügbar, es waren bei 81 Patienten (61%) nichtbeständige ventrikuläre Tachykardien (≥ 3 Schläge, $f \geq 120/\text{min}$) nachweisbar. Die Ereignisrate unter der CRT in Abhängigkeit des Nachweises symptomatischer VTA vor der Implantation ist in der **Abbildung 22** gezeigt.

Symptomatische ventrikuläre Tachyarhythmien vor der Implantation haben einen prädiktiven Wert für das Auftreten von Synkopen unter CRT. Bei Nachweis von symptomatischen VTA vor Implantation ergibt sich ein relatives Risiko von 4,1 (95% CI 1,4 – 12,3) für rhythmogene Synkopen unter CRT.

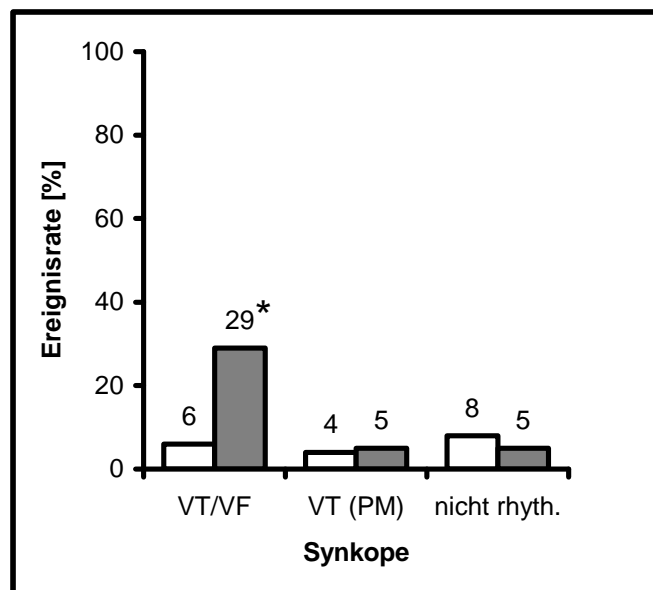


Abbildung 22 Auftreten von Synkopen unter CRT in Abhängigkeit des Nachweises von symptomatischen ventrikulären Tachyarhythmien (VTA) vor Implantation.

Die Synkopenursache wurde klassifiziert: VT/VF = Synkope bei ventrikulärer Tachykardie/Kammerflimmern mit Schockabgabe des ICD; VT (PM) = Synkope bei ventrikulärer Tachykardie (selbst terminierend bei implantiertem Schrittmacher ohne ICD-backup); nicht rhyth. = nicht rhythmogene Synkope. Weiße Balken = Patienten ohne symptomatische VTA vor Implantation; graue Balken = Patienten mit symptomatischer VTA vor Implantation. * $p < 0,01$ gegenüber keine VTA vor Implantation.

4.4.5.3.6. Multivariate Prädiktoren

Die univariat signifikanten Prädiktoren für Synkopen unter CRT (LVEF, Auftreten von VTA vor Implantation) sowie das Auftreten von Synkopen vor Implantation wurden in einer multivariaten Analyse untersucht. Hierbei zeigte sich, dass nur die LVEF einen multivariaten Prädiktor für das Auftreten von Synkopen darstellt. Dies zeigt sich sowohl bei Kategorisierung der Variable LVEF (jede Kategorie 5%-LVEF-Steigerung), als auch ohne Kategorisierung dieser Variable. Das relative Risiko beträgt bei kategorisierter Variable 0,65 (95% CI 0,45 – 0,89), $p = 0,02$. Das bedeutet, dass bei einer 5% besseren LVEF das Risiko für Synkopen jeder Genese unter CRT um 35% sinkt. Betrachtet man nur rhythmogene Synkopen, so zeigt sich ein gleiches Ergebnis, das relative Risiko beträgt 0,56 (95% CI 0,36 – 0,89), $p = 0,01$.

4.4.5.4. Prognostische Wertigkeit

Im Beobachtungszeitraum sind 11 Patienten (29,7%), die Synkopen unter CRT erlitten hatten, verstorben. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied im Überleben: 15 Patienten (18,1%), die Synkopen erlitten, waren am Ende des Beobachtungszeitraums noch am Leben ($p = 0,15$).

4.4.5.5. Ätiologie nicht rhythmogener Synkopen

Bei allen Patienten mit stattgehabter Synkope unter CRT wurde eine komplette Schrittmacher- bzw. ICD-Abfrage durchgeführt. Eine Bradykardie-bedingte Synkope durch eine Schrittmacherfehlfunktion bzw. eine Fehlfunktion der Bradykardie-Stimulation des ICD wurde bei allen Patienten ausgeschlossen. Synkopen ohne tachyarhythmische Episode im Schrittmacher-/ICD-Speicher zum Ereigniszeitpunkt wurden als nicht rhythmogen klassifiziert. Eine hochgradige Aortenklappenstenose wurde echokardiographisch ausgeschlossen. Als Ursache dieser nichtkardialen Synkopen kommen in erster Linie Reflex-vermittelte (vasovagale) Ereignisse sowie eine orthostatische Hypotonie in Betracht. Die systolischen Blutdruckwerte waren bei Patienten nach nicht rhythmogenen Synkopen signifikant niedriger (94 ± 16 mmHg) als bei Patienten mit rhythmogenen Synkopen (110 ± 16 mmHg), $p = 0,03$. Somit handelt

es sich bei den nicht rhythmogenen Synkopen um orthostatische Hypotonien. Da diese Ereignisse früh nach Implantation eines CRT-Systems auftraten (siehe Abbildung 20), ist davon auszugehen, dass eine zu hohe Diuretika-Dosis diese Hypotonie begünstigt (die Diuretika-Dosis kann und muss nach der Implantation aufgrund einer Verminderung der Herzinsuffizienz meist reduziert werden).

4.4.6. Ventrikuläre Tachyarhythmien

4.4.6.1. Inzidenz

Während einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 24 Monaten (Median 20 Monate) traten in dem Patientenkollektiv bei 35 Patienten (29,2%) insgesamt 42 VTA auf. Bei 29 Patienten war dies ein einmaliges Ereignis, bei fünf Patienten traten zwei und bei einem Patienten drei Ereignisse auf. Der Anteil der unterschiedlichen Arten von VTA ist in **Abbildung 23** dargestellt.

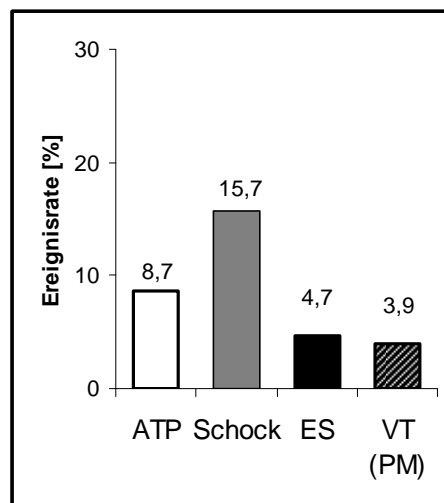


Abbildung 23 Formen von ventrikulären Tachyarhythmien unter CRT im Nachbeobachtungszeitraum.

Prozentualer Anteil der aufgetretenen Episoden. ATP = Terminierung einer monomorphen ventrikulären Tachykardie mit antitachykarder Stimulation; Schock = Terminierung einer schnellen Kammertachykardie oder von Kammerflimmern mit Schock; ES = „electrical storm“ (Definition im Abschnitt 3.7.1.); VT(PM) = ventrikuläre Tachykardie mit Synkope (selbst terminierend) bei implantiertem Herzschrittmacher.

4.4.6.2. Zeitliches Auftreten

Es konnte keine Häufung von VTA unmittelbar nach der Implantation oder am Ende des Beobachtungszeitraums nachgewiesen werden (**Abbildung 24**). Der Median für das Auftreten einer VTA betrug im untersuchten Patientenkollektiv 47 Monate.

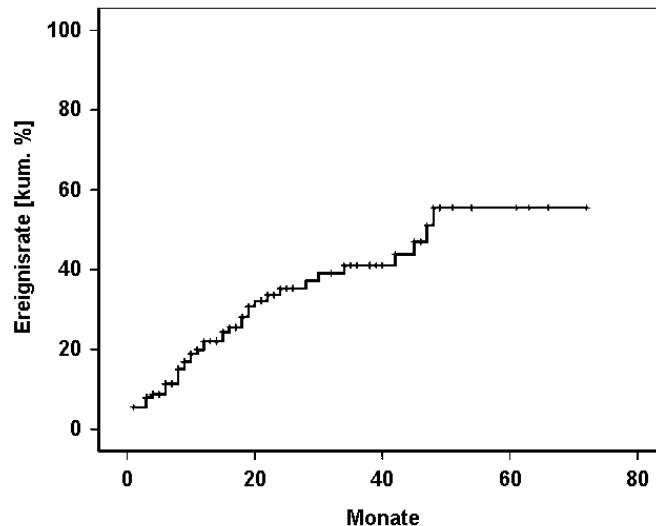


Abbildung 24 Zeitliches Auftreten von VTA im Beobachtungszeitraum.

Darstellung der kumulierten Prozentzahl. Die senkrechten Linien markieren zensierte Fälle.

4.4.6.3. Prädiktoren

4.4.6.3.1. Linksventrikuläre Ejektionsfraktion

Bei Patienten mit VTA im Beobachtungszeitraum war die LVEF signifikant schlechter ($20,9 \pm 5,5\%$) als bei Patienten ohne derartige Ereignisse ($24,4 \pm 7,5\%$), $p = 0,004$.

4.4.6.3.2. Grunderkrankung

Bei Patienten mit ischämischer KMP traten 14 VTA auf, dies entspricht 33% aller VTA und einer Ereignisrate von 34,1% bei ischämischer KMP. Bei einer nichtischämischen KMP als Grunderkrankung hingegen wurden 28 VTA dokumentiert (67% aller VTA und 32,6% der Patienten mit nichtischämischer KMP). Daraus ergibt sich kein Unterschied bezüglich des Auftretens von VTA in Abhängigkeit von der Grunderkrankung.

4.4.6.3.3. Elektrokardiogramm

Bei der Analyse der 12-Kanal-Elektrokardiogramme vor und nach der Implantation zeigte sich, dass bei Patienten mit VTA im Beobachtungszeitraum die QRS-Breite und das QTc-Intervall unter biventrikulärer Stimulation signifikant länger war als bei Patienten ohne VTA, dagegen waren die QRS-Breite und das QTc-Intervall vor Implantation ohne Einfluss auf das Auftreten von VTA unter CRT. Die Daten sind in der **Tabelle 14** zusammengefasst. Einen Vergleich der Änderung der QRS-Breite bei Patienten mit und ohne VTA zeigt die **Abbildung 25**.

Tabelle 14 QRS-Breite und korrigiertes QT-Intervall bei Patienten mit und ohne VTA unter CRT.

	VTA post	Keine VTA post	p
QRS prä [ms]	172 ± 29	175 ± 29	0,54
QTc prä [ms]	487 ± 45	486 ± 44	0,95
QRS post [ms]	182 ± 27	167 ± 27	0,03
QTc post [ms]	506 ± 55	486 ± 44	0,003

QRS = QRS-Breite; QTc = korrigiertes QT-Intervall (BAZETT-Formel); prä = vor Implantation; post = unter CRT.

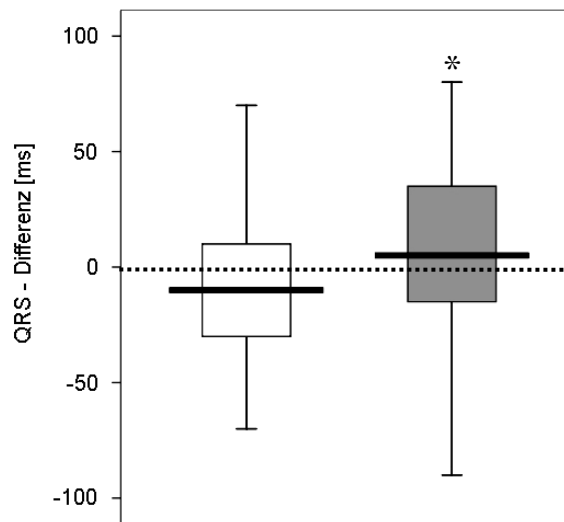


Abbildung 25 Intraindividuelle Vergleich der Änderung der QRS-Breite bei Patienten ohne und mit VTA.

Es sind die Mittelwerte sowie die 75% (Rechteck) – und 90% (Linie) Perzentilen dargestellt. Ein negativer Wert der QRS-Differenz zeigt eine Verschmälerung des QRS-Komplexes unter CRT an, ein positiver Wert dagegen eine Verbreiterung. Weiß = Patienten ohne VTA; Grau = Patienten mit VTA im Beobachtungszeitraum. * $p = 0,003$

Das QTc-Intervall ist durch die QRS-Breite beeinflusst, das längere QTc-Intervall unter CRT bei Patienten mit VTA entsteht durch den breiteren QRS-Komplex, da eine Korrelation zwischen QTc-Intervall und QRS-Breite besteht (**Abbildung 26**).

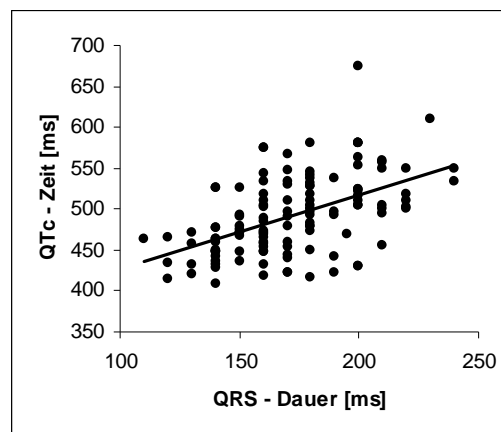


Abbildung 26 Korrelation des QTc-Intervalls zur QRS-Breite.

Es besteht eine positive Korrelation zwischen dem QTc-Intervall und der QRS-Breite; $R = 0,51$, $p < 0,001$.

4.4.6.3.4. Ventrikuläre Arrhythmien vor Implantation

Ventrikuläre Tachyaryhtmien unter CRT traten bei 74% der Patienten mit bereits vor der Implantation dokumentierten symptomatischen VTA auf, dagegen nur bei 24% der Patienten ohne symptomatische VTA vor der Implantation ($p < 0,01$). Die Art der Therapie für die zwei Gruppen ist in der **Abbildung 27** dargestellt.

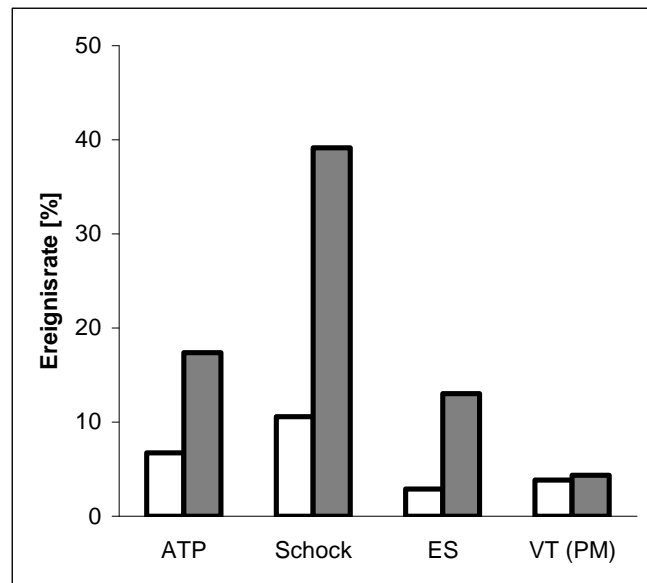


Abbildung 27 Auftreten von VTA unter CRT in Abhängigkeit des Nachweises von symptomatischen VTA vor Implantation.

Weißer Balken = Patienten ohne VTA; Grauer Balken = Patienten mit VTA.

ATP = Terminierung einer monomorphen ventrikulären Tachykardie mit antitachykarder Stimulation; Schock = Terminierung einer schnellen Kammer tachykardie oder von Kammerflimmern mit Schock; ES = „electrical storm“ (Definition im Abschnitt 3.7.1.); VT(PM) = ventrikuläre Tachykardie mit Synkope (selbst terminierend) bei implantiertem Herzschrittmacher.

4.4.6.3.5. Multivariate Prädiktoren

In den vorhergehenden Abschnitten konnte gezeigt werden, dass eine stark eingeschränkte LVEF, die QRS-Breite nach Implantation sowie VTA vor der Implantation univariate Prädiktoren für das Auftreten von VTA unter CRT sind. In einer multivariaten Analyse, die neben den univariaten Prädiktoren zusätzlich die Grunderkrankung sowie das Auftreten von Synkopen vor der Implantation einschließt, ist nur das Auftreten von VTA vor der Implantation ein unabhängiger Prädiktor für

VTA unter CRT (**Abbildung 28**). Das relative Risiko beträgt 6,3 (95% CI 2,0 – 19,5), $p = 0,001$, für derartige Ereignisse.

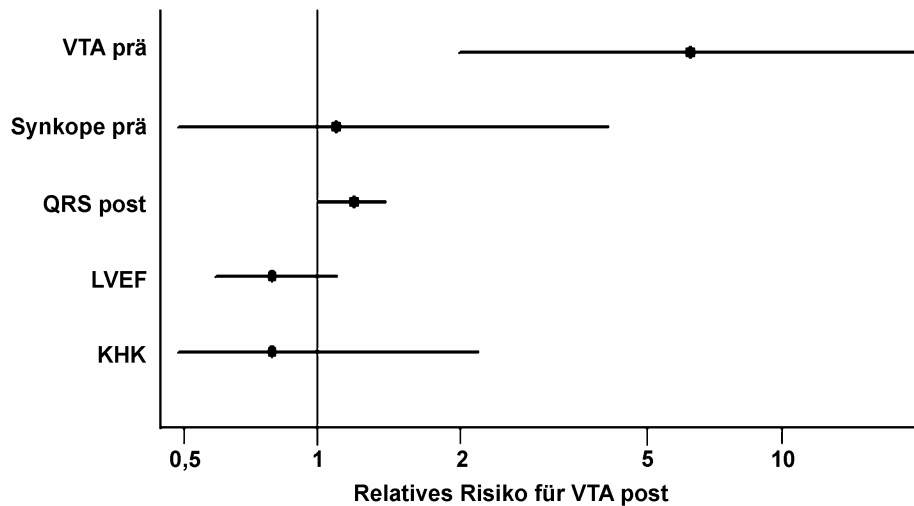


Abbildung 28 Relatives Risiko für VTA unter CRT (VTA post).
 Die waagerechten Linien zeigen das 95% CI an. KHK = ischämische Kardiomyopathie; LVEF = LVEF, kategorisiert in 5% - Schritten; QRS post = QRS-Breite (stimuliert) nach Implantation, kategorisiert in 10 ms - Schritten; Synkope prä = Synkope vor Implantation; VTA prä = symptomatische VTA vor Implantation.

4.4.6.4. Prognostische Wertigkeit

Bei 31% der nicht verstorbenen und bei 39% der verstorbenen Patienten traten im Beobachtungszeitraum VTA auf. Die Art der VTA hatte jedoch eine prognostische Bedeutung. Verstorbene Patienten hatten vorher signifikant häufiger adäquate Schocktherapien bei Kammerflimmern bzw. schneller ventrikulärer Tachykardie (**Abbildung 29**). Diese Arrhythmien stellten jedoch nicht die unmittelbare Todesursache dar.

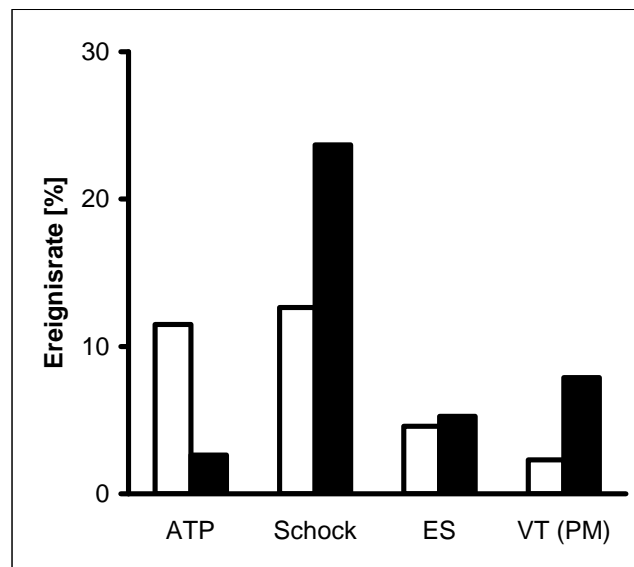


Abbildung 29 Prognostische Wertigkeit von VTA unter CRT.

Weißer Balken = lebende Patienten; schwarzer Balken = verstorbene Patienten.
 ATP = Terminierung einer monomorphen ventrikulären Tachykardie mit antitachykarder Stimulation; Schock = Terminierung einer schnellen Kammertachykardie oder von Kammerflimmern mit Schock;
 ES = „electrical storm“ (Definition im Abschnitt 3.7.1.); VT(PM) = ventrikuläre Tachykardie mit Synkope (selbst terminierend) bei implantiertem Herzschrittmacher.
 $p = 0,004$ (lebende vs. verstorbene Patienten)

4.4.7. Inadäquate ICD-Therapien

Vollständige Abfragen des implantierten biventrikulären ICD lagen bei 88 Patienten (86% aller ICD-Patienten) vor. Bei einem Patienten traten 11 inadäquate Schocktherapien bei Vorhofflimmern mit schneller Überleitung auf, bei zehn Patienten jeweils eine inadäquate Therapie.

Diese inadäquaten Therapien konnten folgendermaßen klassifiziert werden:

<u>Art der inadäquaten Therapie</u>	<u>Anzahl der Patienten</u>
ATP bei Sinustachykardie	1
ATP bei Vorhofflimmern mit schneller Überleitung	1
Schock bei Vorhofflimmern mit schneller Überleitung	5
Schock bei „double counting“	2
Schock bei oversensing von Muskelpotenzialen	1
Schock bei externer Störquelle	1

Bei dem Patienten mit inadäquater Schocktherapie aufgrund eines oversensings von Muskelpotenzialen (Zwerchfell) wurde die Wahrnehmungsschwelle im Ventrikel erhöht, danach kam es zu keiner inadäquaten Therapie mehr. Der Patient mit einer Schocktherapie durch eine externe Störquelle (Kurzwellenbehandlung) wurde nochmals aufgeklärt, derartige Behandlungen zu meiden.

Die Aggregate der Patienten mit einer Therapie bei Sinustachykardie oder Vorhofflimmern mit schneller Überleitung wurden umprogrammiert (Erhöhung der Detektionsfrequenz und Optimierung der Diskriminierungsparameter), es traten nur bei einem Patienten, der bereits erwähnt wurde, nach Umprogrammierung zehn weitere inadäquate Therapien auf. Dieser Patient litt an einer medikamentös therapierefraktären Hyperthyreose, die operativ saniert werden musste.

Inadäquate Therapien bei „double counting“ traten nur bei biventrikulären ICD der 1. Generation auf. Bei diesen Aggregaten erfolgte die Erkennung von intrinsischen Signalen zusammen über die rechts- und linksventrikuläre Elektrode. Durch die getrennte Wahrnehmung des intrinsischen Signals der rechten und konsekutiv der linken Kammer wird bei nicht stimulierten Aktionen fälschlich die doppelte Frequenz detektiert. Die **Abbildung 30** zeigt eine inadäquate Schocktherapie aufgrund dieses Mechanismus.

Insgesamt war die Rate inadäquater Therapien niedrig, diese traten bei nur 12,5% der Patienten auf. Wenn man nur die Rate inadäquater Schocktherapien betrachtet und Schocks bei „double counting“ nicht in die Analyse einbezieht (Aggregatproblem bei ICD der 1. Generation), dann traten inadäquate Schocktherapien bei 7 Patienten in einem Beobachtungszeitraum von 1735 Patienten-Monaten auf. Dies entspricht einer Rate von inadäquaten Schocks von 4,9% pro Jahr.

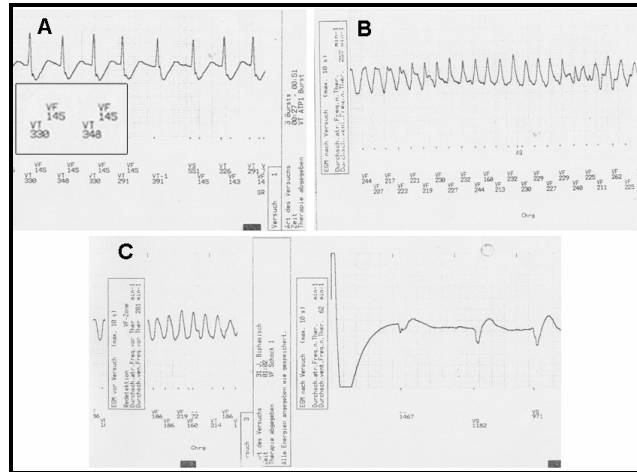


Abbildung 30 Inadäquater Schock infolge „double counting“.

A Tachyarhythmia absoluta, Frequenz ca. 125/min, Periodendauer ca. 490 ms. Darstellung des EKG über die Schock-coils. Jeder einzelne QRS-Komplex führt zu zwei Detektionen (vergrößerter Ausschnitt), abwechselnd in der Kammertachykardie (VT)- und Kammerflimmern (VF)-Zone detektiert. Es wird eine ATP-Therapie (ventrikulärer Burst) abgegeben.

B Die ATP-Therapie führt zu Akzeleration in Kammerflimmern.

C Das Kammerflimmern wird durch 31J-Schock beendet.

5. DISKUSSION

5.1. MORPHOLOGIE DES KORONARSINUS

Die Darstellung des Koronarsinus und seiner ventrikulären Seitäste ist für die erfolgreiche Implantation transvenöser linksventrikulärer Elektroden unabdingbar. Es ist prinzipiell möglich, durch nichtinvasive oder invasive Untersuchungen eine Darstellung des Koronarsinus ohne die Notwendigkeit einer direkten Sondierung durchzuführen. So ist durch eine Computertomographie eine nichtinvasive Visualisierung des Koronarsinus möglich. Mittels dieser Methode ist die anterior verlaufende Vena cordis magna immer, die für eine Implantation bevorzugten lateralen und posterioren ventrikulären Seitäste sind in 20% der Fälle jedoch nicht darstellbar (*Mao et al. 2005*). Andererseits ist es möglich, während einer Angiographie der linken Koronararterie in der venösen Phase die Koronarsinus-Anatomie zu dokumentieren. Mit dieser Methode waren in 96 von 100 konsekutiven Angiogrammen posteriore ventrikuläre Venenäste nachweisbar (*Gilard et al. 1998*). Allerdings hatten diese Venen zum Teil einen Durchmesser von <1mm, der mittlere Durchmesser der posterioren Venen betrug 2,25 mm. Wir konnten durch eine retrograde Darstellung mit temporärer Okklusion des Koronarsinus bei 94% der Patienten Zieläste an der für die Implantation geeigneten freien Wand des linken Ventrikels darstellen. Der mittlere Durchmesser der Zielvenen war in der von uns durchgeführten retrograden Darstellung deutlich größer (3,9 mm) als in der antegraden Darstellung von *Gilard et al. (1998)* (2,25 mm). In Anbetracht der Tatsache, dass das koronare Venensystem aus dehnbaren Gefäßen besteht, wird deutlich, dass durch die Darstellung mittels retrograder temporärer Okklusion der Diameter dieser Gefäße größer wird. Da die derzeit verfügbaren linksventrikulären Elektroden einen Durchmesser von 2,0 – 2,3 mm haben, werden durch die ausschließlich antegrade Darstellung potenziell für die Implantation geeignete Seitäste nicht erfasst, da die Dehnbarkeit der koronaren Venen außer Acht gelassen wird. Demzufolge ist die retrograde Darstellung des Koronarsinus mit temporärer Okklusion der antegraden Darstellung mittels Durchlaufangiographie überlegen. In der Studie von *Meisel et al. (2001)* wurde eine retrograde Darstellung des Koronarsinus bei Patienten während einer konventionellen ICD-Implantation durchgeführt. Eine

Sondierung des Koronarsinus war bei 124 der 129 Patienten (96%) möglich, das Angiogramm war in 86% der Fälle auswertbar. Es waren in 99% der Fälle potenziell für die Implantation geeignete Seitäste nachweisbar, in 93% der Fälle konnte ein dünner PTCA-Draht (Durchmesser 0,014 inch) in einer Seitvene platziert werden. Es wurde in dieser Studie jedoch keine permanente linksventrikuläre Elektrode implantiert. In unserer Untersuchung konnte die linksventrikuläre Elektrode in 91% der Fälle im für die Implantation vorgesehenen Seitast platziert werden. Stark gekrümmte Seitäste waren schlechter für die Implantation geeignet. Alle nicht erfolgreichen Implantationen in der vorher bestimmten Zielvene waren mit einer Krümmung des Gefäßes von $>90^\circ$ vergesellschaftet. Allerdings war eine starke Krümmung nicht spezifisch für einen Misserfolg, da auch zwei Drittel der Zieläste bei erfolgreicher Implantation eine Krümmung von $>90^\circ$ aufwiesen.

Bedeutsam für die Operationsdauer, die notwendige Durchleuchtungszeit und den Implantationserfolg war das Vorliegen einer Valvula sinus coronarii (Thebesius-Klappe), die bei unseren Patienten in 10,5% der Fälle nachweisbar war. Diese Klappenbildung führte bei zwei Patienten zu einer nicht erfolgreichen Implantation. Auch bei einer erfolgreichen Implantation war diese mit einer signifikant längeren Operationsdauer (im Mittel +34 min) und Durchleuchtungszeit (im Mittel +24 min) assoziiert. In der Literatur ist in einem Fallbericht (*Shinbane et al. 2004*) eine prominente Thebesius-Klappe beschrieben, die eine transvenöse Elektrodenanlage verhinderte. Die Klappe wurde in der Computertomographie dargestellt. In einer Untersuchung an Leichenherzen wurde eine prominente Thebesius-Klappe in 12% der Fälle beschrieben (*Silver and Rowley 1988*). Systematische Untersuchungen zum Vorhandensein dieser Klappe im Rahmen der Implantation linksventrikulärer Elektroden finden sich in der Literatur nicht.

Durch das Aufsuchen und die Sondierung des Koronarsinus mittels eines EP-Katheters konnte der Verbrauch an Kontrastmittel gering gehalten werden. Im Mittel waren für die gesamte Implantation einschließlich der Darstellung des Koronarsinus 34 ml Kontrastmittel erforderlich. Dagegen ist die Kontrastmittelmenge beim primären Sondieren des Koronarsinus mit dem Führungskatheter mit im Mittel 169 ml deutlich

höher. Deshalb ist es bei dieser Patientengruppe mit schwerer Herzinsuffizienz und häufig bereits eingeschränkter Nierenfunktion sinnvoll, die Koronarsinus-Sondierung mit einem EP-Katheter durchzuführen, um möglichst wenig potenziell nephrotoxisches Kontrastmittel einzusetzen.

5.2. IMPLANTATION: ERFOLGSRATE UND KOMPLIKATIONEN

Die mittlere Operationsdauer (151 ± 51 min) und Durchleuchtungszeit (29 ± 19 min) war deutlich länger als bei konventionellen Schrittmachersystemen mit einer rechtsatrialen und rechtsventrikulären Elektrode, die bei 71,4 min mittlerer Operationsdauer und 8,3 min mittlerer Durchleuchtungszeit liegen (Daten unserer Klinik aus dem Jahr 2005). Diese Differenz ist durch die Implantation der transvenösen linksventrikulären Elektrode bedingt, da die übrige Prozedur (Präparieren der Aggregattasche, Implantation der rechtsatrialen und rechtsventrikulären Elektrode) identisch mit einer konventionellen Implantation ist. Die mittlere Operationsdauer in der *COMPANION*-Studie zur Implantation eines biventrikulären Systems betrug 170 min, in der *MIRACLE*-Studie 162 min. Bei anderen randomisierten multizentrischen Studien wie *CARE-HF* und *MIRACLE ICD II* (Abraham *et al.* 2004) finden sich keine Angaben über die Operationsdauer. Die erforderlichen Durchleuchtungszeiten sind in keiner der erwähnten multizentrischen Studien aufgeführt.. Es zeigte sich in unserer Untersuchung eine Lernkurve bei der Implantation transvenöser linksventrikulärer Elektroden. Nach ca. 50 Implantationen (überwiegend ein Operateur) wurde sowohl bei der Operationsdauer als auch bei der Durchleuchtungszeit ein Plateau erreicht. Am Ende des Implantationszeitraums (letzte 60 Implantationen) kam es, bedingt durch die Einarbeitung neuer Operateure, wieder zu einem leichten Anstieg der Operations- und Durchleuchtungszeiten. Einzelne Implantationen gestalteten sich jedoch auch bei erfahrenen Operateuren schwierig, z.B. bei anatomischen Besonderheiten wie dem Vorliegen einer prominenten Thebesius-Klappe am Koronarsinus-Ostium.

Der Implantationserfolg der transvenösen linksventrikulären Elektrode war in unserer Untersuchung hoch. Dies wurde auch durch eine spezielle Implantationstechnik erreicht. Bei 23 (16,9%) der Implantationen war lediglich ein posterior verlaufender, unmittelbar am Koronarsinus-Ostium mündender Seitast darstellbar. Da die

konventionelle Technik mit einer Platzierung des Führungskatheters im Koronarsinus und Sondierung des Seitastes mit einem dünnen PTCA-Draht bzw. der Elektrode hier aufgrund der fehlenden Stabilität des Führungskatheters versagt, wurde dieser posteriore Seitast mit dem Führungskatheter direkt sondiert und mit Kontrastmittel dargestellt. Die linksventrikuläre Elektrode ließ sich danach ohne große Schwierigkeiten in einem posterioren, posterolateralen oder lateralen Seitast dieser Vene platzieren. Komplikationen traten durch diese Technik nicht auf, jedoch mussten im weiteren klinischen Verlauf zwei Patienten aufgrund einer intermittierenden Stimulation des linken Nervus phrenicus mit klinischer Symptomatik durch eine epikardiale linksventrikuläre Elektrodenanlage versorgt werden. Insgesamt konnte durch die Kombination unterschiedlicher Implantationstechniken in unserer Untersuchung in 95,1% eine regelrecht stimulierende transvenöse linksventrikuläre Elektrode platziert werden. Bei den meisten multizentrischen randomisierten Studien lag der Implantationserfolg niedriger, die transvenöse Implantation gelang in 85 - 93% der Fälle (*MIRACLE*-, *MIRACLE ICD II*-, *PATH-CHF II*-, *COMPANION*-, *CARE-HF*-Studie). In der *CARE-HF*-Studie konnte durch einen zweiten Implantationsversuch mit Unterstützung eines sehr erfahrenen Operateurs die Erfolgsrate von 85 auf 95% erhöht werden. In einem europäischen Register (*Purerfellner et al. 2000*) wurde eine Erfolgsrate von 83% beschrieben, wobei der Implantationserfolg von der Anzahl der implantierten Aggregate abhängig war.

Die Reizschwellen der linksventrikulären Elektroden lagen höher als die der konventionellen Schrittmacher- oder ICD-Elektroden. So lag die mittlere linksventrikuläre Reizschwelle nach transvenöser Implantation in anderen Studien bei der Implantation bei $1,1 \pm 0,7$ V (*Alonso et al. 2001*) bzw. $1,4 \pm 1,1$ V (*Purerfellner et al. 2000*), jeweils bei 0,5 ms Impulsbreite. Die mittlere linksventrikuläre Reizschwelle lag in unserer Untersuchung bei $1,3 \pm 0,9$ V (0,5 ms Impulsbreite). Wir konnten zeigen, dass mit unterschiedlichen Elektrodendesigns vergleichbare Reizschwellen erreicht werden können, insbesondere sind diese Reizschwellen auch nach Abschluss der Einheilungsphase (nach sechs Monaten) stabil.

Da es sich bei der Implantation von Aggregaten zur CRT um eine komplexe Prozedur handelt, ist es nicht verwunderlich, dass es hierbei zu einer höheren Komplikationsrate als bei konventionellen Schrittmacher- oder ICD-Systemen kommt (*Block and Bromsen 2005*). Diese erhöhte Komplikationsrate ist in erster Linie durch die Sondierung des Koronarsinus sowie durch die Platzierung und erhöhte Dislokationsrate der linksventrikulären Elektrode bedingt. Auch ist durch die längere Operationszeit eine erhöhte Infektionsrate zu befürchten. Wenn man die Komplikationen der drei großen multizentrischen Studien *MIRACLE*, *COMPANION* und *CARE-HF* mit insgesamt 2192 Implantationen betrachtet, zeigt sich Folgendes: Die Infektionsrate beträgt 0,7 - 1,2%, die Rate der Verletzung des Koronarsinus (Dissektion, Perforation) beträgt 1,4 - 6,0%, und die Rate von Dislokationen der linksventrikulären Elektrode beträgt 5,2 – 5,9%. Ein Pneumothorax ist in 1,5% der Fälle aufgetreten. Hier ist jedoch anzumerken, dass nicht immer jede Komplikation einzeln aufgeführt ist. Die Rate von Komplikationen beträgt insgesamt ca. 10% in den ersten sechs Monaten nach Implantation. Die Mortalität der Implantation beträgt in den genannten multizentrischen Studien 0,2 – 0,8%. In unserer Untersuchung kam es zu einem Tod (0,7%) infolge eines therapierefraktären kardiogenen Schocks 2 Wochen nach transvenöser Implantation. Dieser Patient war allerdings bereits vor der Operation im katecholaminpflichtigen kardiogenen Schock, die Implantation wurde in Ermangelung therapeutischer Alternativen als ultima ratio durchgeführt. Zusätzlich kam es zu 4,2% akuten Komplikationen (Sondendislokationen, Perikarderguss, Dissektion des Koronarsinus). Alle diese Komplikationen blieben durch einen Revisionseingriff oder ein konservatives Management für die Patienten folgenlos. Im Verlauf traten bei 4 Patienten (2,8%) Komplikationen auf (drei Dislokationen der linksventrikulären Elektrode, ein chronisches Hämatom/Serom), die durch einen Revisionseingriff behoben werden konnten. Zwei Patienten entwickelten eine intermittierende Stimulation des Nervus phrenicus mit klinischer Symptomatik, die durch eine epikardiale Sondenanlage behoben wurde. Insgesamt traten durch die Implantation in unserem Patientenkollektiv in 9,1% der Fälle Komplikationen auf. Der größte Anteil davon (8,4%) konnte ohne Folgen für die Patienten behoben werden.

5.3. MORTALITÄT

Das vorrangige Ziel der CRT ist es, die körperliche Belastbarkeit, das subjektive Befinden (Lebensqualität) und die Zahl der kardialen Dekompensationen mit der Notwendigkeit einer stationären Behandlung zu reduzieren. Diese Verbesserung wird durch eine Steigerung der myokardialen Auswurfleistung erreicht. Untersuchungen mit positiv inotropen Pharmaka zur chronischen Therapie der Herzinsuffizienz haben zu einer Exzessmortalität geführt (*Packer et al. 1991*) oder im Falle von Digoxin (*DIG-Trial 1997*) die Mortalität nicht beeinflusst. Dagegen wurde gezeigt, dass die CRT den myokardialen Sauerstoffverbrauch trotz einer Steigerung der Kontraktilität nicht erhöht (*Nelson et al. 2000; Ukkonen et al. 2003*). So ist von dieser Therapie zu erwarten, dass sie nicht zu einer Exzessmortalität führt. Eine Meta-Analyse (*Bradley et al. 2003*) mehrerer kleiner Studien mit kurzem Nachbeobachtungszeitraum konnte eine Reduktion der Gesamtmortalität von 6,3 auf 4,9% innerhalb eines Zeitraums von 3 – 6 Monaten zeigen. Dieses Ergebnis war jedoch nicht signifikant. In dieser Meta-Analyse konnte jedoch eine signifikante Verringerung der Todesfälle aufgrund einer progredienten Herzinsuffizienz gezeigt werden. Diese Rate wurde von 3,5 auf 1,7% gesenkt. Bisher gibt es keine randomisierte Studie zur CRT, die die Gesamtmortalität als primären Endpunkt festgelegt hatte. Sowohl in der *COMPANION*-Studie als auch in der *CARE-HF*-Studie wurde jedoch die Gesamtmortalität als sekundärer Endpunkt untersucht. Im Vergleich beider Studien zeigt sich ein deutlicher Unterschied in der Mortalität der Kontrollgruppe (Patienten mit optimaler medikamentöser Therapie). Die Ein- bzw. Zwei-Jahres- Mortalität betrug bei *CARE-HF* 13 bzw. 25%, dagegen bei *COMPANION* 19 bzw. 32% in der medikamentös behandelten Gruppe. Diese Differenz ist auch in den Gruppen mit implantierten CRT-Aggregaten nachweisbar. So betrug die Ein- bzw. Zwei-Jahresmortalität unter CRT mittels Schrittmacher bei *CARE-HF* 9,7 bzw. 18%, dagegen im CRT-Schrittmacher-Arm von *COMPANION* 15 bzw. 25%, im CRT-ICD-Arm von *COMPANION* 12 bzw. 25%. In unserer eigenen Untersuchung betrug die Gesamtmortalität in allen Gruppen nach einem Jahr 11,8% und nach zwei Jahren 25,9% und ist damit der Gruppe in *COMPANION* mit einer biventrikulären ICD-Therapie vergleichbar. Wie ist die größere Gesamtmortalität in unserer Untersuchung im Vergleich zu *CARE-HF* erklärbar? Bei *CARE-HF* waren nur 6,5% der Patienten zum

Zeitpunkt der Implantation im Stadium NYHA IV, zusätzlich war die Notwendigkeit einer intravenösen Katecholamintherapie ein Ausschlusskriterium. In unserer Untersuchung befanden sich initial 13,7% der Patienten im Stadium NYHA IV. Es war bei 8 Patienten (5,8%) eine intravenöse Katecholamin-Unterstützung notwendig. Somit war in unserer Patientengruppe die klinische Herzinsuffizienz insgesamt schwerer ausgeprägt als in der *CARE-HF*-Studie. Auch die mittlere LVEF war in der *CARE-HF*-Studie weniger eingeschränkt als bei unseren Patienten (25% vs. 23,6%). Dagegen sind die Ergebnisse der *COMPANION*-Studie hinsichtlich der Gesamtmortalität mit unseren Ergebnissen identisch. Die Ein- bzw. Zwei-Jahres-Mortalität betrug in der Gruppe mit biventrikulärem ICD 12 bzw. 25%. Wenn man den Prozentsatz der Patienten im Stadium NYHA IV (15%) bei *COMPANION* betrachtet, wird deutlich, dass diese Parameter mit denen unserer Untersuchung vergleichbar sind.

In der *COMPANION*- und *CARE-HF*-Studie wurden nur Patienten mit Sinusrhythmus und verbreitertem QRS-Komplex untersucht. Die Mindest-QRS-Breite bei *COMPANION* betrug 120 ms, bei *CARE-HF* 150 ms bzw. 120 ms mit dem Nachweis einer linksventrikulären Dyssynchronie in der Echokardiographie.

Wir konnten bei unserer Untersuchung zeigen, dass auch Patienten mit Vorhofflimmern von der CRT dahingehend profitieren, dass diese Patientengruppe die gleiche Mortalität wie Patienten im Sinusrhythmus hat. Voraussetzung dafür ist, dass ein hoher Anteil einer biventrikulären Stimulation gewährleistet ist ($\geq 90\%$). Weiterhin bestand die von uns untersuchte Patientengruppe zu 14% aus Patienten, die aufgrund eines höhergradigen AV-Blocks bereits rechtsventrikulär stimuliert waren und durch eine zusätzliche linksventrikuläre Elektrode auf ein biventrikuläres System „aufgerüstet“ wurden. Diese Patientengruppe wurde in den oben erwähnten Mortalitätsstudien ebenfalls ausgeschlossen. Die permanente rechtsventrikuläre Stimulation erzeugt einen Erregungsablauf, der dem Depolarisationsvektor eines Linksschenkelblocks weitgehend entspricht, so dass die hier auftretende dyssynchrone Erregung in Kombination mit einer schwer eingeschränkten LVEF zu einer Herzinsuffizienz führen bzw. diese verschlimmern kann. Unsere Ergebnisse zeigen, dass die Aufrüstung auf ein biventrikuläres Stimulationssystem bei vorher konventionell rechtsventrikulär

stimulierten Patienten im weiteren Verlauf nicht mit einer höheren Mortalität im Vergleich zu einer klassischen CRT-Indikation assoziiert ist.

Aufgrund der vorliegenden Daten aus großen randomisierten Studien, zum Teil aber auch nur aus kleineren Untersuchungen mit kurzer Nachbeobachtungszeit und unterschiedlichen Endpunkten wurden Indikationsklassen zur Implantation von Aggregaten zur CRT aufgestellt (*Lemke et al. 2005*). Dabei wird zwischen Klasse I-, Klasse IIa- und Klasse IIb-Indikationen zur CRT unterschieden. Grundsätzlich besteht bei einer Klasse I-Indikation eine bessere Datenlage zur Effektivität der Therapie als bei einer Klasse II-Indikation. Eine Klasse IIa-Indikation spricht bei der Möglichkeit einer Therapie eher für, eine Klasse IIb-Indikation eher gegen eine Therapie. Die Effektivität einer Therapie bezieht sich hierbei jedoch nicht nur auf die Mortalität. Wir klassifizierten unsere Patienten entsprechend dieser Einteilung: Es lag bei 38,7% der Patienten eine Klasse I-Indikation, bei 28,5% eine Klasse IIa- und bei 32,8% eine Klasse IIb-Indikation vor. Die Überlebensraten in den unterschiedlichen Indikationsklassen unterschieden sich in unserer Untersuchung nicht, so dass in unserem Patientenkollektiv diese Einteilung keinen prognostischen Einfluss auf die Mortalität hatte.

In der multivariaten Analyse unserer Daten hatten männliche Patienten, Patienten im NYHA-Stadium III-IV oder IV, Patienten mit einem Arborisationsblock und Patienten mit anteriorer/anterolateraler Elektrodenlage ein statistisch höheres Risiko, während der Nachbeobachtungszeit zu versterben. In der bereits mehrfach erwähnten *COMPANION*-Studie dagegen hatte in der Subgruppen-Analyse das Geschlecht der Patienten keinen Einfluss auf die Gesamtmortalität. Auch gab es hier keine unterschiedliche Mortalität bei Patienten im Stadium NYHA III versus NYHA IV. Die mediane Dauer der Nachbeobachtung (16 Monate) war jedoch kürzer als in unserer Untersuchung (19 Monate). Wenn man außerdem impliziert, dass die Mortalitätsreduktion bei Patienten im Stadium NYHA IV gleich der von Patienten im Stadium NYHA III ist, so ist nicht klar, warum die initial größere Mortalität der klinisch schlechteren Patienten durch die CRT kompensiert werden sollte. Es ist wahrscheinlich, dass die in Studien als Stadium NYHA IV klassifizierten Patienten doch relativ stabil und eher einem Stadium NYHA

III-IV zuzuordnen waren. Anders ist es z.B. nicht erklärbar, dass in *MIRACLE* 10% der Patienten im Stadium NYHA IV waren, aber die Dosis der Herzinsuffizienz-Medikation (ACE-Hemmer, Diuretika) für mindestens einen Monat stabil sein musste. Für die Betarezeptorenblocker-Therapie wurde sogar eine stabile Dosis in den letzten drei Monaten gefordert. In unserer Untersuchung hatten Patienten mit initial schwerer Herzinsuffizienz (>Stadium NYHA III) eine schlechtere Prognose. Noch deutlicher wird diese erhöhte Mortalität in unserer Untersuchung bei Patienten mit objektiv sehr schwerer Herzinsuffizienz (maximale Sauerstoffaufnahme $<14 \text{ ml/min*kg}$ Körpergewicht) und Patienten mit der Unmöglichkeit einer körperlichen Belastung (NYHA-Stadium IV). Die Mortalität in dieser Gruppe betrug 16,8% nach 12 Monaten. Dagegen waren alle Patienten mit einer maximalen Sauerstoffaufnahme von $>14 \text{ ml/min*kg}$ Körpergewicht nach 12 Monaten noch am Leben.

In unserer Untersuchung hatten 86,6% der Patienten einen Linksschenkelblock, 2,5% einen Rechtsschenkelblock und 10,9% einen Arborisationsblock. Die drei Patienten mit Rechtsschenkelblock wurden aufgrund der geringen Fallzahl nicht gesondert analysiert. Die Patienten mit einem Arborisationsblock hatten in unserer Untersuchung gegenüber Patienten mit Linksschenkelblock ein statistisch 5,5-fach erhöhtes Risiko, während der Nachbeobachtungszeit zu versterben. In Studien, die die Mortalität als Endpunkt einbezogen hatten, wurde die Art der Schenkelblockierung entweder nicht untersucht (*CARE-HF-Studie*; Cleland *et al.* 2005b) oder nur eine Differenzierung in Linksschenkelblock und „Nicht-Linksschenkelblock“ (*COMPANION-Studie*) vorgenommen. Hierbei zeigte sich in der Subgruppenanalyse, dass bei Patienten mit „Nicht-Linksschenkelblock“ (22,6% aller Patienten dieser Studie) die gleiche Sterblichkeit wie in der medikamentös behandelten Gruppe auftrat, also in dieser Subgruppe kein Effekt der CRT zu erkennen war. Die erhöhte Mortalität bei einem Arborisationsblock in unserer Untersuchung ist durch eine weit fortgeschrittene Erkrankung des Herzmuskels mit erheblicher Fibrosierung erklärbar, da hier nicht das spezifische Reizleitungssystem betroffen ist, sondern die Erregungsausbreitungsstörung im Myokard selbst liegt. Dadurch kommt es offensichtlich beim Arborisationsblock durch eine linksventrikuläre unifokale Stimulation nicht zu einer optimalen Resynchronisation, da es vom Ort der linksventrikulären Stimulation nur zu einer trägen

Erregungsausbreitung im schwer geschädigten linksventrikulären Myokard kommt. Mittels eines dreidimensionalen Mapping-Systems konnte gezeigt werden (*Rodriguez et al. 2003*), dass die endokardiale Aktivierung bei einer QRS-Verbreiterung vom Linksschenkelblock-Typ unterschiedliche Muster aufweist. So kann die verzögerte Aktivierung des linken Ventrikels über einen langsam leitenden linken Tawara-Schenkel oder über einen transseptalen Weg von rechts nach links erfolgen. Beim Arborisationsblock ist ebenfalls eine Aktivierung des linken Ventrikels über ein global schlecht leitendes linkes Purkinje-System zu vermuten.

In einer akuten hämodynamischen Untersuchung (*Butter et al. 2001*) wurde gezeigt, dass eine Stimulation an der freien Wand des linken Ventrikels (posterior bis lateral) zu einem größeren Anstieg der maximalen Druckanstiegssteilheit (dp/dt_{\max}) und zu einer größeren Blutdruckamplitude ("pulse pressure") führt als eine anteriore Stimulation. Wir haben untersucht, ob die Platzierung der linksventrikulären Elektrode in einer posterioren bis lateralen Position (freie Wand) gegenüber einer anterioren oder anterolateralen Position (Septum-nah) im Langzeitverlauf einen Einfluss auf die Mortalität hat. Es zeigte sich, dass eine Platzierung an der freien Wand des linken Ventrikels sowohl in der univariaten als auch in der multivariaten Analyse mit einer geringeren Mortalität einherging. In einer prospektiven Untersuchung zweier Implantationszentren mit 233 konsekutiven Implantationen biventrikulärer Stimulationssysteme (*Rossillo et al. 2004*) zeigte sich in der Gruppe mit der Implantation der linksventrikulären Elektrode an der freien Wand des linken Ventrikels eine Besserung der LVEF. Dagegen blieb die LVEF in der Gruppe mit einer Septum-nahen Implantation bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 18 Monaten gleich. In dieser Untersuchung, in der 61% der Patienten eine ischämische Kardiomyopathie hatten, konnte kein Unterschied in der Mortalität in Abhängigkeit von der Elektrodenlage nachgewiesen werden. Im Gegensatz dazu war in unserer Patientengruppe die Ätiologie der Herzinsuffizienz nur zu 35% ischämisch. Dies erklärt möglicherweise die unterschiedlichen Ergebnisse, da es bei einer ischämischen Kardiomyopathie trotz einer Platzierung der linksventrikulären Elektrode an der freien Wand des linken Ventrikels durch zum Teil ausgedehnte Narbenbildungen nur zu einer inoptimalen Resynchronisation kommt. In großen randomisierten Studien

(*COMPANION*, *CARE-HF*) zur Mortalität vermisst man Angaben über den Implantationsort der linksventrikulären Elektrode. In der oben erwähnten Untersuchung von *Rossillo et al.* wurden 28,3% der Elektroden in einer Septum-nahen Position implantiert. Von den Autoren wurde beschrieben, dass zwei Drittel der Patienten zusätzlich an anderen prospektiven Studien teilnahmen, so dass anzunehmen ist, dass ein nicht zu unterschätzender Prozentsatz der Elektroden in randomisierten Studien in einer Septum-nahen anterioren oder anterolateralen Position implantiert wurde. So wurden auch in einer multizentrischen Studie mit 490 linksventrikulären Elektroden 32% anterior platziert (*Higgins et al. 2003*). In einer retrospektiven Untersuchung (*Alonso et al. 2001*) von 103 Patienten, die in einem Zentrum implantiert wurden, konnten nur 68% der Elektroden an der freien Wand des linken Ventrikels platziert werden, wobei hier einschränkend bemerkt werden muss, dass diese Implantationen in der zweiten Hälfte der 90-er Jahre mit Elektroden durchgeführt wurden, die noch nicht optimal auf die Morphologie der Seitäste des Koronarsinus zugeschnitten waren. Bei unseren Patienten konnte der Anzahl von Septum-nah implantierten Elektroden gering gehalten werden. Es wurden 16,1% der Elektroden Septum-nah platziert. Dies ist zum einen durch die verschiedenen, auf die Morphologie der Seitäste des Koronarsinus angepassten Elektroden und durch die unizentrische Implantationserfahrung möglich geworden.

Plötzliche Herztodesfälle traten in unserer Untersuchung bei 7 Patienten (18% aller Todesfälle) auf. Ein Viertel der Todesfälle in der Gruppe der PM-Patienten und 13% der Todesfälle in der Gruppe der ICD-Patienten war plötzlich. In der *CARE-HF*-Studie (biventrikuläre PM) und im PM-Arm der *COMPANION*-Studie waren jeweils ein Drittel der Todesfälle plötzlich, im ICD-Arm von *COMPANION* betrug die Rate plötzlicher Herztodesfälle 16% (*Ellenbogen et al. 2005*). Dies deckt sich weitgehend mit den Ergebnissen unserer Untersuchung. Die niedrigere Rate plötzlicher Todesfälle in der ICD-Gruppe in dem von uns untersuchten Patientenkollektiv führt in der univariaten Analyse zu einer tendenziell niedrigeren Gesamtmortalität in der ICD-Gruppe. In der multivariaten Analyse ist die Implantation eines biventrikulären ICD mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit eines Todes jeder Ursache assoziiert.

5.4. KARDIALE DEKOMPENSATIONEN

Es wurde die Inzidenz bis zu einer kardialen Dekompensation, einem klinischen Surrogat einer Verschlechterung unter der CRT, untersucht. Als kardiale Dekompensation wurde ein ungeplanter stationärer Aufenthalt aufgrund einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz definiert. Alle Patienten standen vor und während unserer Untersuchung unter einer optimalen medikamentösen Herzinsuffizienztherapie: 97% der Patienten waren mit einem ACE-Hemmer bzw. Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten, 91% mit einem Betarezeptorenblocker, 98% mit einem Schleifendiuretikum, 68% mit einem Aldosteronantagonisten und 67% mit einem Digitalisglykosid behandelt. Zum Zeitpunkt der kardialen Dekompensation konnte jeweils eine korrekte Funktion des implantierten Aggregates nachgewiesen werden. Die kumulative Inzidenz der ersten kardialen Dekompensation betrug nach 12 Monaten 14%, nach 24 Monaten 37% und nach 36 Monaten 42%.

Betrachtet man das ereignisfreie Überleben (ohne kardiale Dekompensation), so beträgt dieser Endpunkt in unserer Untersuchung 78% nach 12 Monaten und 52% nach 24 Monaten. Hier gibt es eine gute Übereinstimmung zu den Daten der *COMPANION*-Studie (70 bzw. 53% nach 12 bzw. 24 Monaten). In der *CARE-HF*-Studie dagegen waren 62% der Patienten nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 29 Monaten ereignisfrei. Dieser Unterschied ist durch die unterschiedlichen Eingangsparameter der Studien erklärbar. Das von uns untersuchte Patientenkollektiv entspricht eher den in *COMPANION* untersuchten Patienten mit weiter fortgeschrittener Herzinsuffizienz, dies wurde bereits im Abschnitt zur Mortalität diskutiert.

5.5. KLINISCHE BELASTBARKEIT

Die Verbesserung der klinischen Belastbarkeit unter CRT ist gut belegt. So zeigten die ersten randomisierten Studien (*PATH-CHF*, *MUSTIC*) eine Verbesserung des NYHA-Stadiums, eine größere Belastbarkeit im Sechs-Minuten-Gehtest sowie eine Verbesserung der maximalen Sauerstoffaufnahme unter Belastung. Auch das Befinden der Patienten, gemessen mit einem standardisierten Fragebogen zur Herzinsuffizienz (Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire Score), besserte sich signifikant unter der Therapie. Diese Studien wurden bei Patienten im Sinusrhythmus und einer QRS-Breite von >150 ms durchgeführt. Ein Placebo-Effekt der Implantation wurde

durch ein cross-over Design (Therapie an vs. Therapie aus) ausgeschlossen. Später wurde die Indikation auf Patienten mit einer QRS-Breite von 120 – 150 ms ausgeweitet. Hier zeigten sich differente Ergebnisse. So fanden *Auricchio et al. (2003)* in der *PATH-CHF II*-Studie keinen klinischen Effekt nach 3 Monaten Therapie bei Patienten mit einer QRS-Breite von 120-150 ms. Die gleiche Arbeitsgruppe konnte in einem anderen Patientenkollektiv bei einer QRS-Breite von ≥ 120 ms eine über 12 Monate anhaltende klinische Besserung zeigen (*Auricchio et al. 2002a*). Eine große randomisierte Studie (*MIRACLE*), die Patienten mit einer QRS-Breite von ≥ 130 ms einschloss, zeigte eine klinische Besserung, die nicht durch die QRS-Breite determiniert war. Eine Arbeitsgruppe (*Achilli et al. 2003*) konnte sogar die gleiche klinische Verbesserung in einer Gruppe von Patienten mit schmalem QRS-Komplex (≤ 120 ms) und verbreitertem QRS-Komplex (> 120 ms) zeigen. Bei allen diesen Patienten lag echokardiographisch ein asynchroner Kontraktionsablauf vor.

In allen Untersuchungen weisen ca. 70-80% der Patienten eine klinische Verbesserung auf (sogenannte „Responder“). Es bleibt ein Anteil von 20-30% der implantierten Patienten, die nicht von einer CRT profitieren (*Butter 2005; Diaz-Infante et al. 2005; Lecoq et al. 2005*). Die Identifizierung dieser Patienten vor einer Implantation ist bedeutungsvoll, da ansonsten eine teure und nicht komplikationsfreie Therapie nutzlos angewandt wird. In unserem Patientenkollektiv waren nach sechsmonatiger Therapie 22,9% der Patienten Nicht-Responder.

Wir haben untersucht, ob bestimmte Parameter, die vor der Implantation erhoben werden können, die klinische Besserung (bzw. das Nichtansprechen auf die Therapie) nach sechs Monaten vorhersagen können. Als erster Parameter kommt hier aufgrund der oben gemachten Ausführungen die Breite des QRS-Komplexes in Betracht. In unserem Patientenkollektiv gab es keinen Unterschied in der QRS-Breite vor Implantation in der Gruppe der Responder (174 ± 29 ms) gegenüber den Nicht-Respondern (176 ± 28 ms). Die Art der Schenkelblockierung (Linksschenkelblock vs. Arborisationsblock) war für die Vorhersage von klinischen Respondern ebenfalls nicht aussagekräftig. In einer Untersuchung von (*Molhoek et al. 2004b*) war die QRS-Breite vor der Implantation ebenfalls kein Prädiktor für klinische Responder, allerdings hatten Responder unter biventrikulärer Stimulation einen schmaleren QRS-Komplex als Nicht-Responder. Zum gleichen Ergebnis kamen *Lecoq et al. (2005)*. Allerdings gab es eine große Variabilität

der QRS-Verschmälerung unter biventrikulärer Stimulation sowohl bei Respondern als auch bei Nicht-Respondern, so dass kein Trennwert für die Vorhersage klinischer Responder festgelegt werden konnte. *Reuter et al. (2002)* fanden hingegen keine Korrelation zwischen der QRS-Verschmälerung unter biventrikulärer Stimulation und klinischen Respondern. Diesbezüglich kann zusammenfassend gesagt werden, dass allein durch die Breite des QRS-Komplexes vor der Implantation die klinische Besserung nicht sicher vorhergesagt werden kann. Für die QRS-Breite nach Implantation (unter biventrikulärer Stimulation) trifft dies ebenfalls zu. Dieser Parameter erscheint, wenn überhaupt, nur für das Patientenmanagement nach der Implantation sinnvoll. Die Selektion zur Implantation kann hierdurch nicht getroffen werden, da die Implantation bei der Erhebung dieses Parameters bereits erfolgt ist. Bezüglich der Ätiologie der Herzinsuffizienz als Prädiktor der klinischen Verbesserung gibt es ebenfalls widersprüchliche Ergebnisse (*MIRACLE-Studie, Lecoq et al. 2005; Reuter et al. 2002; Reuter et al. 2000*). In unserer Untersuchung hatte die Ätiologie der Herzinsuffizienz keinen Einfluss auf die Prädiktion einer klinischen Besserung. Wenn man einen Einfluss der Ätiologie der Herzinsuffizienz vermutet, der aufgrund zu geringer Fallzahlen und inhomogener Patientenkollektive nicht erfasst werden kann, dann ist es wahrscheinlich, dass Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie eine geringere klinische Besserung aufweisen. Darauf deutet eine Untersuchung von *Gasparini et al. (2003b)* hin, in der sowohl Patienten mit ischämischer als auch nichtischämischer Kardiomyopathie von der biventrikulären Stimulation profitierten. Der therapeutische Effekt war jedoch bei ischämischer Kardiomyopathie weniger ausgeprägt. Dies ist pathophysiologisch durch ausgedehnte Narbenareale erklärbar, die nicht an der Kontraktion teilnehmen. Dadurch ist durch die linksventrikuläre Stimulation nur eine inkomplette Resynchronisation möglich.

Die Platzierung der linksventrikulären Elektrode war in unserer Untersuchung nicht signifikant mit einer klinischen Besserung assoziiert. Allerdings zeigte sich sowohl in der univariaten als auch der multivariaten Analyse ein Trend zu einer klinischen Besserung bei einer Platzierung der Elektrode posterior bis lateral. In einer Studie von *Rossillo et al. 2004*) zeigte sich eine klinische Besserung unabhängig von der Elektrodenlage. Die LVEF besserte sich jedoch nur in der Gruppe mit einer posterolateralen oder lateralen Elektrodenlage. Bei *Gasparini et al. (2003a)* zeigte sich

kein Unterschied in der klinischen Responder-Rate in Abhängigkeit von der Platzierung der linksventrikulären Elektrode.

Durch die von uns untersuchten Parameter lässt sich ein Responder nach sechs Monaten CRT nicht sicher von einem Nicht-Responder abgrenzen. Die Voraussetzung einer erfolgreichen CRT ist ein asynchroner Kontraktionsablauf vor der Therapie. Zum Nachweis einer Asynchronie wurde in den letzten 3-4 Jahren in zunehmendem Maß die Echokardiographie eingesetzt. Hierbei wurden sowohl konventionelle echokardiographische Verfahren als auch die Gewebedoppler-Echokardiographie (tissue Doppler imaging – TDI) eingesetzt. Die mit der konventionellen Echokardiographie bestimmten Asynchronie-Parameter sind zum Teil schwer analysierbar und auch von der Vor- bzw. Nachlast abhängig (Übersicht (*Breithardt and Sinha 2005*). So korrelierte der Nachweis einer verzögerten Kontraktion der posterioren Wand bei *Pitzalis et al. (2005)* mit einer klinischen Verbesserung und einer besseren LVEF. *Marcus et al. (2005)* konnten dagegen für diesen Parameter keine Assoziation mit einer klinischen Verbesserung nachweisen. Hier konnte die verzögerte Kontraktion der posterioren Wand aufgrund technischer Limitationen überhaupt nur bei 45% der Patienten sicher bestimmt werden.

Mit der TDI-Echokardiographie kann hier sicherer eine intra- und interventrikuläre Asynchronie erkannt werden. Die bisher vorliegenden Daten beziehen sich jedoch auf retrospektive Untersuchungen mit kleinen Patientenzahlen (*Knebel et al. 2004*). Um den Wert verschiedener echokardiographischer Parameter (konventionell und TDI) auf die Vorhersage der klinischen Besserung und das reverse Remodelling nach sechs Monaten zu evaluieren, wurde eine prospektive multizentrische Studie (PROSPECT, Studiendesign *Yu et al. 2005a*) initiiert, deren Ergebnisse zum jetzigen Zeitpunkt noch ausstehen. Es ist zu erwarten, dass es nicht nur den einen echokardiographischen Parameter gibt, der Responder von Nicht-Respondern trennt. Die Frage einer Vorhersage der Mortalität durch die Echokardiographie wird durch diese Studie noch nicht beantwortet werden können.

Wir haben in unserer Untersuchung echokardiographische Parameter der Asynchronie nicht durchgängig bestimmt, da diese Parameter erst in den letzten 3-4 Jahren Eingang in die Evaluierung von Patienten zur CRT gefunden haben. Die Implantation unserer Patienten erfolgte ab 1999, als diese Parameter noch nicht verfügbar waren.

Wir konnten in unserem Patientenkollektiv nachweisen, dass Patienten mit chronischem Vorhofflimmern, die die sonstigen Eingangskriterien erfüllen (Stadium NYHA III/IV, LVEF <35%, verbreiteter QRS-Komplex) die gleiche klinische Besserung erfahren wie Patienten im Sinusrhythmus. Auch *Molhoek et al. (2004b)* konnten zeigen, dass Patienten mit chronischem Vorhofflimmern von einer CRT profitieren. Der Effekt war jedoch kleiner als bei Patienten im Sinusrhythmus. In dieser Studie waren aber nur 57% der Patienten mit Vorhofflimmern permanent stimuliert, was den Effekt der CRT deutlich einschränkt. In unserem Patientenkollektiv wurde eine >90%ige Stimulation entweder durch eine negativ dromotrope Medikation oder eine AV-Knotenablation erreicht. Die AV-Knotenablation als definitive Therapie führt auch bei Vorhofflimmern zu einer 100%igen biventrikulären Stimulation. In einer Studie mit 20 Patienten nach AV-Knotenablation (*Leon et al. 2002*) und chronischem Vorhofflimmern führte die biventrikuläre Stimulation zu einer deutlichen klinischen Besserung.

Wir haben Patienten, die bereits vor der Implantation der linksventrikulären Elektrode mit einem konventionellen AV-sequenziellen Schrittmacher oder ICD versorgt waren, untersucht. Die Indikation für die konventionelle Stimulation war eine höhergradige AV-Blockierung. Nach Aufrüstung auf ein biventrikuläres System war die klinische Besserung genauso nachweisbar wie bei Patienten mit Sinusrhythmus vor der Implantation. Dies stellt für diese Patienten bei medikamentös therapierefraktärer Herzinsuffizienz eine neue Therapieoption dar. Eine Studie von *Baker et al. (2002)* konnte zeigen, dass eine Aufrüstung konventioneller Herzschrittmacher auf ein biventrikuläres System bei einer relativ kurzen Nachbeobachtungszeit (im Median 8 Monate) eine klinische Verbesserung bewirkt. Weitere vergleichbare Daten sind in der Literatur nicht zu finden (*Stellbrink 2005*).

Unser Patientenkollektiv wurde auch dahingehend untersucht, welche Parameter einen ereignisfreien Langzeitverlauf vorhersagen. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug hierfür 29 Monate. Da die Herzinsuffizienz im natürlichen Verlauf eine progrediente Erkrankung darstellt, ist auch eine Stabilisierung der klinischen Belastbarkeit und damit eine Verhinderung der Krankheitsprogression als Erfolg zu werten (*Butter 2005*). Als guter klinischer Langzeitverlauf wurde demzufolge ein Stadium NYHA II-III gewertet,

was mit einer ausreichenden Alltagsbelastbarkeit assoziiert ist. Eine kardiale Dekompensation durfte nicht aufgetreten sein. Die untersuchten klinischen, EKG- und Echokardiographieparameter vor der Implantation erlaubten grundsätzlich keine Prädiktion dieser Langzeit-Responder. Lediglich Patienten, die bereits bei der Implantation sehr schwer herzinsuffizient waren (schlechter als Stadium NYHA III), hatten eine geringere Wahrscheinlichkeit für eine Langzeit-Verbesserung. Die Echokardiographie nach im Mittel sechs Monaten zeigte eine Besserung der LVEF in jeder Gruppe. Der linksventrikuläre enddiastolische Durchmesser nahm jedoch nur in der Gruppe mit einer Langzeit-Besserung ab. Eine Vorhersage dieses sogenannten reversen Remodellings konnte mit den in unserer Untersuchung erhobenen Parametern nicht gemacht werden.

Penicka et al. (2004) konnten nachweisen, dass die mit der TDI-Echokardiographie bestimmte inter- und intraventrikuläre Asynchronie besser mit echokardiographischen Parametern eines reversen Remodellings korreliert als die Breite des QRS-Komplexes. Patienten mit einem reversen Remodelling hatten jedoch vor der Implantation auch einen signifikant breiteren Kammerkomplex. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass ein reverses Remodelling nach sechs Monaten CRT mit einer niedrigeren Mortalität im Langzeitverlauf assoziiert ist (*Yu et al. 2005b*). Als Indikator eines reversen Remodellings wurde eine Verringerung des endsystolischen Volumens um $\geq 10\%$ angesehen. Dieses reverse Remodelling wurde auch histologisch bzw. immunhistologisch nachgewiesen (*D'Ascia et al. 2006*). Nach sechs Monaten CRT verringerte sich der Kollagengehalt, die Expression von Tumornekrose-Faktor alpha (TNF- α) und der apoptotische Index im Myokard.

5.6. SYNKOPEN

Synkopen bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz sind häufig. So hatten von 491 Patienten im Stadium NYHA III oder NYHA IV mit einer schwer eingeschränkten LVEF (im Mittel 20%) 60 Patienten (12%) anamnestisch eine Synkope erlitten (*Middlekauff et al. 1993*). Diese wurden zur Hälfte als kardial klassifiziert. Bei Patienten, die mit einem Aggregat zur biventrikulären Stimulation versorgt wurden, waren Synkopen vor der Implantation in 13% der Fälle aufgetreten (*CARE-HF-Studie*). In unserem Patientenkollektiv traten vor der Implantation in 12% der Fälle Synkopen

unklarer Ursache auf, so dass unsere Patienten diesbezüglich mit den Patienten aus *CARE-HF* vergleichbar sind.

Da kardiale Synkopen bei Patienten mit Herzinsuffizienz häufig durch ventrikuläre Tachyarhythmien bedingt sind, wird ihnen eine prognostische Bedeutung beigemessen (*Knight et al. 1999*). Synkopen bei struktureller Herzerkrankung stellen eine relative Indikation zur Implantation eines ICD dar, wenn andere Ursachen der Synkope ausgeschlossen worden sind (*Gregoratos et al. 2002*).

Bezüglich des Auftretens von Synkopen unter CRT gibt es fast keine Daten. Lediglich in der *COMPANION*-Studie (*Feldman et al. 2005*) wird angegeben, dass 2% der Patienten wegen Synkopen stationär behandelt wurden. In unserer Untersuchung traten während einer medianen Nachbeobachtungszeit von 20 Monaten bei 19% der Patienten Synkopen auf, von denen zwei Drittel als kardial bedingt (rhythmogen) eingestuft werden konnten. Dies war aufgrund des sowohl in den biventrikulären Schrittmachern als auch ICD verfügbaren EKG-Speichers möglich. So konnten auch nicht rhythmogene Synkopen sicher klassifiziert werden, die ätiologisch orthostatischen Hypotensionen zugeordnet werden konnten. Dies lässt sich anhand des signifikant niedrigeren Blutdrucks bei Patienten mit nicht rhythmogenen Synkopen zeigen.

Es wurden verschiedene Parameter untersucht, das Auftreten von Synkopen bei unseren Patienten vorherzusagen. Synkopen vor der Implantation, die Ätiologie der Herzinsuffizienz sowie EKG-Parameter (QRS-Breite, korrigiertes QT-Intervall) hatten in einer univariaten Analyse keine Bedeutung. Dagegen waren eine niedrigere LVEF und vor der Implantation aufgetretene symptomatische ventrikuläre Tachyarhythmien signifikant mit dem Auftreten von Synkopen assoziiert. In der multivariaten Analyse war einzig eine sehr niedrige LVEF mit dem Auftreten von Synkopen unter der CRT assoziiert. Im Langzeitverlauf sind 29,7% der Patienten, die Synkopen unter der CRT erlitten haben, verstorben. Demgegenüber stehen 18,1% der Patienten mit Synkopen unter der CRT, die am Ende des Nachbeobachtungszeitraums noch am Leben waren. Diese Differenz ist nicht signifikant. Vergleichende Daten zu Synkopen unter einer CRT existieren nicht. Zusammenfassend kann aus unserer Untersuchung der Schluss gezogen werden, dass Synkopen in dieser Patientengruppe unter biventrikulärer Stimulation überwiegend rhythmogen bedingt sind und dass Patienten mit sehr schwer eingeschränkter LVEF das größte Risiko für Synkopen im Verlauf haben.

5.7. VENTRIKULÄRE TACHYARHYTHMIEN

Patienten mit eingeschränkter LVEF und stattgehabten symptomatischen ventrikulären Tachyarhythmien haben ein hohes Risiko eines Rezidivs der Arrhythmie (*Klein et al. 2003*). Aber auch Patienten, die bisher asymptomatisch waren, haben bei einer schwer eingeschränkten LVEF von <30% nach abgelaufenem Myokardinfarkt ein hohes Risiko, plötzlich zu versterben (*Moss et al. 2002*). Dies betrifft ebenso Patienten mit Herzinsuffizienz jeder Ätiologie mit einer LVEF von <35% (*Bardy et al. 2005*).

Patienten, die ein System zur CRT erhalten, haben demzufolge alle ein hohes Risiko für ventrikuläre Arrhythmien und den plötzlichen Herztod. Es wurde spekuliert, dass die biventrikuläre Stimulation zusätzlich proarrhythmisch wirken kann. Tierexperimentelle Untersuchungen (*Fish et al. 2004*) konnten zeigen, dass eine epikardiale Stimulation (wie sie bei der CRT erfolgt) zu einer Verlängerung des QT-Intervalls und bei zusätzlicher Gabe eines Kalium-Kanal-Blockers sogar zu Torsade de pointes-Tachykardien führen kann. Auch beim Menschen wurde dieser Effekt einer QT-Verlängerung durch eine epikardiale linksventrikuläre Stimulation nachgewiesen (*Medina-Ravell et al. 2003*). Hier scheint die biventrikuläre Stimulation gegenüber einer ausschließlich linksventrikulären Stimulation vorteilhaft zu sein, da das korrigierte QT-Intervall unter biventrikulärer Stimulation (rechts endokardial und links epikardial) kürzer als bei ausschließlich links epikardialer Stimulation ist (*Berger et al. 2005*). In unserer Untersuchung waren alle Patienten biventrikulär stimuliert. Es zeigte sich, dass Patienten, die ventrikuläre Arrhythmien unter der CRT hatten, eine signifikant längere QRS-Breite bzw. das korrigierte QT-Intervall unter Stimulation aufwiesen. In der multivariaten Analyse war dieses Ergebnis jedoch nicht signifikant. Typische Torsade de pointes-Tachykardien traten bei unseren Patienten nicht auf.

In unserer Untersuchung traten bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 20 Monaten bei 29% der Patienten ventrikuläre Tachyarhythmien auf, die entweder zu einer adäquaten ICD-Therapie führten oder symptomatisch waren (bei Patienten mit Schrittmacher ohne ICD-Unterstützung). Die häufigste ICD-Therapie war die Schocktherapie bei Kammerflimmern oder sehr schnellen ventrikulären Tachykardien. Hierbei muss erwähnt werden, dass die adäquate ICD-Therapie nicht mit der Verhinderung des plötzlichen Herztodes gleichzusetzen ist. Nicht jede durch den ICD

therapierte Episode hätte zum plötzlichen Herztod geführt. Dies wird an den fünf Schrittmacher-Patienten aus unserem Patientenkollektiv deutlich, die eine ventrikuläre Tachykardie mit Synkope erlitten haben, bei denen die Arrhythmie aber jeweils spontan terminiert ist.

Die Rate adäquater Therapien in unserer Untersuchung ist der in der Literatur beschriebenen Prozentzahl für Patienten unter CRT vergleichbar.

So hatten in der Untersuchung von *Pappone et al. (2003)* in einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 28 Monaten 32% der Patienten mit einem biventrikulären ICD eine adäquate Therapie. In einer Meta-Analyse (*Bradley et al. 2003*) von 1044 Patienten mit biventrikulärem ICD hatten 17,2% der Patienten unter CRT eine adäquate ICD-Therapie (Nachbeobachtungszeit 3 – 6 Monate). Dieser hohe Prozentsatz ist dadurch erklärbar, dass diese Patienten alle eine konventionelle ICD-Indikation hatten, was ein besonders hohes Risiko bedingt. Diese Meta-Analyse ergab keinen Hinweis auf einen pro- oder antiarrhythmischen Effekt der CRT. Die Patienten, bei denen die biventrikuläre Stimulation inaktiviert war, hatten die gleiche Prozentzahl adäquater Therapien (18,4%).

Wir konnten in unserer Untersuchung zeigen, dass Patienten mit ischämischer und Patienten mit nichtischämischer Kardiomyopathie gleichermaßen gefährdet sind, ventrikuläre Tachyarhythmien unter der CRT zu entwickeln. In der *MIRACLE ICD-Studie (Young et al. 2003)*, in die Patienten mit unterschiedlicher Ätiologie der Herzinsuffizienz eingeschlossen wurden, erfolgte diesbezüglich keine Analyse. Weiterhin war in der univariaten Analyse eine schwer eingeschränkte LVEF ein Prädiktor für das Auftreten ventrikulärer Tachyarhythmien.

In der multivariaten Analyse war nur eine stattgehabte ventrikuläre Tachyarhythmie vor der Implantation ein Prädiktor für das Auftreten von ventrikulären Tachyarhythmien unter CRT (6,3-fach erhöhtes Risiko). Die bereits diskutierte größere stimulierte QRS-Breite bei Patienten mit ventrikulären Tachyarhythmien unter CRT war in der multivariaten Analyse zwar im Trend nachweisbar, jedoch nicht signifikant.

Ventrikuläre Tachyarhythmien unter der CRT waren in unserem Patientenkollektiv kein Prädiktor der Mortalität. Eine Schocktherapie war jedoch mit einer erhöhten Mortalität assoziiert.

5.7.1. Inadäquate ICD-Therapien

In unserer Untersuchung traten bei 11 Patienten inadäquate ICD-Therapien auf. Die Therapien waren bei zwei Patienten unbemerkt (nur ATP-Therapie). Bei neun Patienten kam es zu inadäquaten Schockabgaben. Diese waren bei zwei Patienten durch ein „double counting“ der biventrikulären ICD der 1. Generation bedingt. Durch eine Programmierung der Therapiezonen der ICD-Aggregate in mindestens zwei Zonen mit den möglichen Diskriminierungsalgorithmen für supraventrikuläre Arrhythmien gegenüber ventrikulären Arrhythmien war es in unserem Patientenkollektiv möglich, die Rate inadäquater Schocktherapien niedrig zu halten, ohne die Sicherheit der Therapie ventrikulärer Arrhythmien zu beeinflussen. Es traten in unserer Untersuchung bei 8% der Patienten inadäquate Schocktherapien auf (4,9% pro Jahr). Eine ebenfalls unizentrische Studie (*Pappone et al. 2003*) berichtet über eine Rate von 2,1% inadäquater Schocks bei Vorhofflimmern in einem Patientenkollektiv unter biventrikulärer Stimulation. In Studien zur Primärprophylaxe des plötzlichen Herztodes mittels eines Einkammer-ICD traten bei 9% (*Kadish et al. 2004*) bzw. 2,6% (*Bardy et al. 2005*) pro Jahr inadäquate Schocktherapien auf. In der *MIRACLE ICD*-Studie, bei der ein biventrikulärer ICD zur Sekundärprophylaxe nach überlebtem Kammerflimmern oder ventrikulären Tachykardien implantiert wurde, traten während eines Nachbeobachtungszeitraums von sechs Monaten 28 inadäquate Schocks bei 8 Patienten (4% aller Patienten) auf. Zusätzlich waren hier innerhalb von sechs Monaten 46 inadäquate ATP-Therapien bei 14 Patienten (7% aller Patienten) nachweisbar. Die Rate inadäquater Therapien in einem Patientenkollektiv, das unserem vergleichbar war, lag somit deutlich höher. Angaben zur Programmierung der Tachykardie-Detektion und -Therapie finden sich in dieser Studie nicht.

6. ZUSAMMENFASSUNG

Die Herzinsuffizienz ist eine der häufigsten internistischen Erkrankungen und betrifft hauptsächlich Patienten im höheren Lebensalter, so leiden ca. 2 bis 5% der 65- bis 75-Jährigen und ca. 10% der über 80-Jährigen Menschen an einer Herzinsuffizienz. Trotz der modernen medikamentösen Therapie besteht eine hohe Morbidität und Mortalität. Es versterben bis zu 57% der Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz nach 18 Monaten. Eine Herztransplantation kann aufgrund der verfügbaren Spenderorgane in Deutschland nur bei etwa 400 Patienten pro Jahr durchgeführt werden und spielt deshalb für die Behandlung herzinsuffizienter Patienten nur eine untergeordnete Rolle.

Bei etwa einem Viertel der Patienten mit schwerer systolischer Herzinsuffizienz (NYHA III und NYHA IV) besteht eine Asynchronie aufgrund einer intraventrikulären Leitungsverzögerung. Dies hat zum Konzept der kardialen Resynchronisationstherapie geführt. Die Stimulation beider Ventrikel bewirkt eine Resynchronisation der mechanischen Kontraktion und damit eine Besserung des Schlagvolumens um etwa 10%.

In der Anfangszeit der kardialen Resynchronisationstherapie erfolgte die Stimulation des linken Ventrikels über mittels Thorakotomie aufgebracht epimyokardialer Elektroden. Die Invasivität und Morbidität des Eingriffs konnte durch den transvenösen Zugangsweg über den Koronarsinus deutlich reduziert werden, so dass diese Implantationstechnik zum Standardverfahren wurde. Die Implantation mittels Thorakotomie oder Thorakoskopie wird nur noch bei nicht erfolgreicher transvenöser Implantation durchgeführt. Die Erfolgsrate der transvenösen Implantation liegt in großen Studien bei 85 - 93% und ist bei der allgemein üblichen Technik mit wiederholten Kontrastmittelinjektionen zum Aufsuchen des Koronarsinus mit einem erheblichen Kontrastmittelverbrauch verbunden.

Die von uns gewählte Implantationstechnik mit dem Aufsuchen und Sondieren des Koronarsinus mittels eines Elektrophysiologie-Katheters führt im Gegensatz zur allgemein üblichen Technik zu einem deutlich geringeren Kontrastmittelverbrauch bei sonst vergleichbaren Operationszeiten und Röntgen-Durchleuchtungszeiten. Dies ist für die Morbidität der Implantation (Nephrotoxizität des Kontrastmittels) bedeutsam.

Wir konnten in unserer Untersuchung einen hohen Erfolg der transvenösen Implantation der linksventrikulären Elektrode von 95,1% - unter anderem durch die Technik der direkten Sondierung posteriorer, proximal mündender Seitäste des Koronarsinus - erreichen. Wir haben jedoch auch die Inzidenz bedeutsamer Implantationshindernisse, wie der Thebesius-Klappe am Koronarsinus-Ostium, eruiert.

Es wurde in mehreren großen Studien zur kardialen Resynchronisationstherapie gezeigt, dass diese Therapie zu einer Verminderung der Herzinsuffizienz-Symptome sowie zur Verringerung der Mortalität führt. Es gibt in allen Studien jedoch ca. 20 – 30% der Patienten, die trotz identischer Eingangskriterien nicht von dieser Therapie profitieren. Bei hämodynamischen Messungen bestätigte sich, dass die pathophysiologisch sinnvolle Platzierung der linksventrikulären Elektrode im posterioren bis lateralen Bereich einer anterioren Elektrodenlage überlegen ist. Dies konnte auch für den chronischen Verlauf unter einer kardialen Resynchronisationstherapie vermutet, aber noch nicht bewiesen werden.

Wir konnten in unserer Untersuchung zeigen, dass ausschließlich die Patienten eine verringerte Mortalität haben, bei denen die linksventrikuläre Stimulation posterior oder lateral erfolgte.

Auch bei einer erfolgreichen transvenösen posterioren oder lateralen Stimulation besteht in dem Gesamtkollektiv jedoch eine hohe Mortalität. Neben der bereits erwähnten Lage der linksventrikulären Elektrode konnten wir noch mehrere Prädiktoren einer erhöhten Mortalität in unserem Patientenkollektiv evaluieren. Dazu gehörten ein männliches Geschlecht, ein Arborisationsblock und sehr schwer herzinsuffiziente Patienten (Stadium NYHA III-IV oder NYHA IV). Zwei dieser Parameter (der Arborisationsblock und die linksventrikuläre Elektrodenlage) sind vor allem deshalb interessant, da sie bisher nicht als Prädiktoren einer erhöhten Mortalität beschrieben sind. Der Arborisationsblock zeigt im Gegensatz zum klassischen Linksschenkelblock eine fortgeschrittenere Schädigung des Myokards an. Dies kann für die in unserer Untersuchung nachgewiesene erhöhte Mortalität bei einem Arborisationsblock verantwortlich sein.

Die Anzahl der Patienten, die sich durch eine kardiale Resynchronisationstherapie nach sechs Monaten klinisch besserten (sogenannte „Responder“), lag in unserer Untersuchung bei 77%. Diese Rate ist mit anderen Studien der kardialen Resynchronisationstherapie vergleichbar. Die oben genannten Prädiktoren der Mortalität waren allerdings nicht geeignet, den klinischen Erfolg der Therapie vorherzusagen. Es gab jedoch einen Trend, dass die Patienten mit einer Elektrodenlage an der posterioren bis lateralen Wand des linken Ventrikels häufiger klinisch gebessert waren.

Eine weitere wesentliche Erkenntnis unserer Untersuchung ist, dass Patienten mit chronischem Vorhofflimmern genauso wie Patienten im Sinusrhythmus von der kardialen Resynchronisationstherapie profitieren. Dies gilt sowohl für die Mortalität als auch die klinische Besserung. Die Patientengruppe mit chronischem Vorhofflimmern war in großen randomisierten Studien jeweils ausgeschlossen worden, in nicht-randomisierten Studien war bisher eine klinische Besserung gezeigt worden. Bei unseren Patienten mit Vorhofflimmern war die ventrikuläre Frequenz optimal kontrolliert. Dies ist aus hämodynamischen Gründen sinnvoll und unseres Erachtens zwingend erforderlich.

In die vorliegende Untersuchung wurden auch Patienten eingeschlossen, die bereits wegen einer höhergradigen AV-Blockierung chronisch mit einem konventionellen rechtsventrikulären Stimulationssystem versorgt gewesen waren und auf ein biventrikuläres Stimulationssystem aufgerüstet wurden. Diese Patienten waren in den bisherigen randomisierten Studien ausgeschlossen, eine kleinere Studie mit kurzer Nachbeobachtungszeit zeigte eine klinische Besserung dieser Patienten. Andere kleinere Untersuchungen zeigten eine klinische Besserung bei vorher ausschließlich rechtsventrikulär stimulierten Patienten, diese Patienten hatten jedoch alle chronisches Vorhofflimmern. Wir jedoch konnten zeigen, dass Patienten mit vorheriger rechtsventrikulärer Stimulation aufgrund eines höhergradigen AV-Blocks nach Aufrüstung auf eine biventrikuläre Stimulation die gleiche Mortalität und Morbidität wie die übrigen Patienten hatten, ihnen also die kardiale Resynchronisationstherapie nicht vorenthalten werden sollte.

Bezüglich auftretender Synkopen unter einer kardialen Resynchronisationstherapie gibt es bisher kaum Daten. Synkopen sind jedoch mit einer erheblichen Morbidität und Krankenhausaufenthalten verbunden. In unserer Untersuchung traten Synkopen bei 19% der Patienten auf. Diese Synkopen waren zu zwei Dritteln rhythmogen bedingt. Wir konnten in der multivariaten Analyse nachweisen, dass eine schwer eingeschränkte linksventrikuläre Ejektionsfraktion ein Prädiktor für Synkopen jeglicher Genese ist.

Vor Einleitung einer kardialen Resynchronisationstherapie ist es bedeutungsvoll Patienten zu identifizieren, die ventrikuläre Tachyarhythmien entwickeln werden. In unserer Untersuchung traten diese Arrhythmien in gleicher Häufigkeit bei Patienten mit ischämischer und nichtischämischer Genese der Herzinsuffizienz auf, so dass durch die bestehende Grunderkrankung keine Differenzierung erfolgen konnte. In der multivariaten Analyse war das Auftreten symptomatischer ventrikulärer Tachyarhythmien bereits vor der Implantation mit einem deutlich erhöhten Risiko vergesellschaftet, derartige Arrhythmien auch nach der Implantation zu entwickeln. Somit sollten nach unseren Ergebnissen auf jeden Fall Patienten mit stattgehabten symptomatischen ventrikulären Tachyarhythmien mit einem biventrikulären ICD versorgt werden. Jedoch auch Patienten ohne ein bisheriges rhythmogenes Ereignis haben ein erhöhtes Risiko derartige Arrhythmien zu entwickeln. Hier muss jeweils eine individuelle Entscheidung getroffen werden.

Die kardiale Resynchronisationstherapie hat sich in den letzten zehn Jahren zu einem etablierten Therapieverfahren bei Patienten mit schwerer systolischer Herzinsuffizienz entwickelt. In der vorliegenden Arbeit konnten wir Prädiktoren der Mortalität unter der kardialen Resynchronisationstherapie aufzeigen. Sichere Prädiktoren für eine klinische Verbesserung haben wir nicht herleiten können. Solche möglichen Parameter müssen in prospektiven Studien noch beurteilt werden. Dazu gehören die Messung verschiedener mechanischer Asynchronieparameter mittels Echokardiographie oder Magnetresonanztomographie, die direkte Messung der elektrischen Leitungsverzögerung im linken Ventrikel oder eine magnetokardiographische Messung des Ausmaßes der Asynchronie. Bei allen diesen Verfahren muss jedoch auch beachtet werden, dass durch das derzeitige Verfahren der transvenösen Implantation der

linksventrikulären Elektrode die Wahl des Stimulationsortes nur bedingt möglich ist. Hier benötigen wir eventuell neue, minimalinvasive Implantationstechniken mit der freien Wahl des linksventrikulären Stimulationsortes.

Durch die oben genannten diagnostischen Möglichkeiten könnten Patienten, die nicht von einer kardialen Resynchronisationstherapie profitieren, bereits vorher sicherer erkannt werden. Somit würden unnötige Implantationen vermieden. Andererseits wird es auch neue Patientengruppen außerhalb der jetzigen Indikationen geben, die sich klinisch unter der kardialen Resynchronisationstherapie bessern. Hierzu könnten Patienten mit schmalem Kammerkomplex und nachweisbarer mechanischer Asynchronie gehören. Weiterhin wäre denkbar, dass Patienten mit AV-Block I° und schmalem Kammerkomplex allein durch die atrioventrikuläre Resynchronisation profitieren. Um dies wissenschaftlich zu beweisen, sind jedoch weitere kontrollierte Untersuchungen erforderlich.

7. AKRONYME ZITIERTER STUDIEN ZUR KARDIALEN RESYNCHRONISATIONSTHERAPIE

CARE-HF	<p><u>Cardiac Resynchronization-Heart Failure Study.</u></p> <p>Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L (2005a). The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. <i>N Engl J Med</i> 352(15): 1539-1549.</p>
COMPANION	<p><u>Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure.</u></p> <p>Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, Carson P, DiCarlo L, DeMets D, White BG, DeVries DW, Feldman AM (2004). Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. <i>N Engl J Med</i> 350(21): 2140-2150.</p>
MIRACLE	<p><u>Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation.</u></p> <p>Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, Delurgio DB, Leon AR, Loh E, Kocovic DZ, Packer M, Clavell AL, Hayes DL, Ellestad M, Trupp RJ, Underwood J, Pickering F, Truex C, McAtee P, Messenger J (2002). Cardiac resynchronization in chronic heart failure. <i>N Engl J Med</i> 346(24): 1845-1853.</p>
MIRACLE ICD	<p><u>Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation ICD.</u></p> <p>Young JB, Abraham WT, Smith AL, Leon AR, Lieberman R, Wilkoff B, Canby RC, Schroeder JS, Liem LB, Hall S, Wheelan K (2003). Combined cardiac resynchronization and implantable cardioversion defibrillation in advanced chronic heart failure: the MIRACLE ICD Trial. <i>Jama</i> 289(20): 2685-2694.</p>

- MIRACLE ICD II** **Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation ICD II.**
 Abraham WT, Young JB, Leon AR, Adler S, Bank AJ, Hall SA, Lieberman R, Liem LB, O'Connell JB, Schroeder JS, Wheelan KR (2004). Effects of cardiac resynchronization on disease progression in patients with left ventricular systolic dysfunction, an indication for an implantable cardioverter-defibrillator, and mildly symptomatic chronic heart failure.
Circulation 110(18): 2864-2868.
- MUSTIC** **Multisite Stimulation in Cardiomyopathies.**
 Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, Walker S, Varma C, Linde C, Garrigue S, Kappenberger L, Haywood GA, Santini M, Bailleul C, Daubert JC (2001). Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay.
N Engl J Med 344(12): 873-880.
- PATH-CHF** **Pacing Therapies for Congestive Heart Failure.**
 Auricchio A, Stellbrink C, Block M, Sack S, Vogt J, Bakker P, Klein H, Kramer A, Ding J, Salo R, Tockman B, Pochet T, Spinelli J (1999). Effect of pacing chamber and atrioventricular delay on acute systolic function of paced patients with congestive heart failure. The Pacing Therapies for Congestive Heart Failure Study Group. The Guidant Congestive Heart Failure Research Group. *Circulation* 99(23): 2993-3001.
- PATH-CHF II** **Pacing Therapies for Congestive Heart Failure II.**
 Auricchio A, Stellbrink C, Butter C, Sack S, Vogt J, Misier AR, Bocker D, Block M, Kirkels JH, Kramer A, Huvelle E (2003). Clinical efficacy of cardiac resynchronization therapy using left ventricular pacing in heart failure patients stratified by severity of ventricular conduction delay.
J Am Coll Cardiol 42(12): 2109-2116.

8. LITERATURVERZEICHNIS

- Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, Delurgio DB, Leon AR, Loh E, Kocovic DZ, Packer M, Clavell AL, Hayes DL, Ellestad M, Trupp RJ, Underwood J, Pickering F, Truex C, McAtee P, Messenger J (2002). Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med* 346(24): 1845-1853.
- Abraham WT, Young JB, Leon AR, Adler S, Bank AJ, Hall SA, Lieberman R, Liem LB, O'Connell JB, Schroeder JS, Wheelan KR (2004). Effects of cardiac resynchronization on disease progression in patients with left ventricular systolic dysfunction, an indication for an implantable cardioverter-defibrillator, and mildly symptomatic chronic heart failure. *Circulation* 110(18): 2864-2868.
- Achilli A, Sassara M, Ficili S, Pontillo D, Achilli P, Alessi C, De Spirito S, Guerra R, Patruno N, Serra F (2003). Long-term effectiveness of cardiac resynchronization therapy in patients with refractory heart failure and "narrow" QRS. *J Am Coll Cardiol* 42(12): 2117-2124.
- Alonso C, Leclercq C, Victor F, Mansour H, de Place C, Pavin D, Carre F, Mabo P, Daubert JC (1999). Electrocardiographic predictive factors of long-term clinical improvement with multisite biventricular pacing in advanced heart failure. *Am J Cardiol* 84(12): 1417-1421.
- Alonso C, Leclercq C, d'Allonnes FR, Pavin D, Victor F, Mabo P, Daubert JC (2001). Six year experience of transvenous left ventricular lead implantation for permanent biventricular pacing in patients with advanced heart failure: technical aspects. *Heart* 86(4): 405-410.
- Auricchio A, Stellbrink C, Block M, Sack S, Vogt J, Bakker P, Klein H, Kramer A, Ding J, Salo R, Tockman B, Pochet T, Spinelli J (1999). Effect of pacing chamber and atrioventricular delay on acute systolic function of paced patients with congestive heart failure. The Pacing Therapies for Congestive Heart Failure Study Group. The Guidant Congestive Heart Failure Research Group. *Circulation* 99(23): 2993-3001.

Auricchio A, Stellbrink C, Sack S, Block M, Vogt J, Bakker P, Huth C, Schondube F, Wolfhard U, Bocker D, Krahnefeld O, Kirkels H **(2002a)**. Long-term clinical effect of hemodynamically optimized cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and ventricular conduction delay. *J Am Coll Cardiol* 39(12): 2026-2033.

Auricchio A, Ding J, Spinelli JC, Kramer AP, Salo RW, Hoersch W, KenKnight BH, Klein HU **(2002b)**. Cardiac resynchronization therapy restores optimal atrioventricular mechanical timing in heart failure patients with ventricular conduction delay. *J Am Coll Cardiol* 39(7): 1163-1169.

Auricchio A, Stellbrink C, Butter C, Sack S, Vogt J, Misier AR, Bocker D, Block M, Kirkels JH, Kramer A, Huvelle E **(2003)**. Clinical efficacy of cardiac resynchronization therapy using left ventricular pacing in heart failure patients stratified by severity of ventricular conduction delay. *J Am Coll Cardiol* 42(12): 2109-2116.

Baker CM, Christopher TJ, Smith PF, Langberg JJ, Delurgio DB, Leon AR **(2002)**. Addition of a left ventricular lead to conventional pacing systems in patients with congestive heart failure: feasibility, safety, and early results in 60 consecutive patients. *Pacing Clin Electrophysiol* 25(8): 1166-1171.

Baldasseroni S, Opasich C, Gorini M, Lucci D, Marchionni N, Marini M, Campana C, Perini G, Deorsola A, Masotti G, Tavazzi L, Maggioni AP **(2002)**. Left bundle-branch block is associated with increased 1-year sudden and total mortality rate in 5517 outpatients with congestive heart failure: a report from the Italian network on congestive heart failure. *Am Heart J* 143(3): 398-405.

Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, Domanski M, Troutman C, Anderson J, Johnson G, McNulty SE, Clapp-Channing N, Davidson-Ray LD, Fraulo ES, Fishbein DP, Luceri RM, Ip JH **(2005)**. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 352(3): 225-237.

- Bazett HC (1920). An analysis of time-relations of electrocardiograms.
Heart 7: 353-370.
- Berger T, Hanser F, Hintringer F, Poelzl G, Fischer G, Modre R, Tilg B, Pachinger O, Roithinger FX (2005). Effects of cardiac resynchronization therapy on ventricular repolarization in patients with congestive heart failure.
J Cardiovasc Electrophysiol 16(6): 611-617.
- Bernheim A, Ammann P, Sticherling C, Burger P, Schaer B, Brunner-La Rocca HP, Eckstein J, Kiencke S, Kaiser C, Linka A, Buser P, Pfisterer M, Osswald S (2005). Right atrial pacing impairs cardiac function during resynchronization therapy: acute effects of DDD pacing compared to VDD pacing.
J Am Coll Cardiol 45(9): 1482-1487.
- Blanc JJ, Etienne Y, Gilard M, Mansourati J, Munier S, Boschat J, Benditt DG, Lurie KG (1997). Evaluation of different ventricular pacing sites in patients with severe heart failure: results of an acute hemodynamic study.
Circulation 96(10): 3273-3277.
- Blanc JJ, Bertault-Valls V, Fatemi M, Gilard M, Pennec PY, Etienne Y (2004). Midterm benefits of left univentricular pacing in patients with congestive heart failure. *Circulation* 109(14): 1741-1744.
- Bleeker GB, Schalij MJ, Molhoek SG, Verwey HF, Holman ER, Boersma E, Steendijk P, Van Der Wall EE, Bax JJ (2004). Relationship between QRS duration and left ventricular dyssynchrony in patients with end-stage heart failure.
J Cardiovasc Electrophysiol 15(5): 544-549.
- Block M and Bromsen J (2005). [Effect of CRT on morbidity and mortality].
Herzschrittmacherther Elektrophysiol 16(1): 32-37.
- Bouvy ML, Heerdink ER, Leufkens HG, Hoes AW (2003). Predicting mortality in patients with heart failure: a pragmatic approach. *Heart* 89(6): 605-609.

- Bradley DJ, Bradley EA, Baughman KL, Berger RD, Calkins H, Goodman SN, Kass DA, Powe NR (2003). Cardiac resynchronization and death from progressive heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Jama* 289(6): 730-740.
- Braun MU, Schnabel A, Rauwolf T, Schulze M, Strasser RH (2005). Impedance cardiography as a noninvasive technique for atrioventricular interval optimization in cardiac resynchronization therapy. *J Interv Card Electrophysiol* 13(3): 223-229.
- Brecker SJ, Xiao HB, Sparrow J, Gibson DG (1992). Effects of dual-chamber pacing with short atrioventricular delay in dilated cardiomyopathy. *Lancet* 340(8831): 1308-1312.
- Breithardt OA and Sinha AM (2005). [Improved identification of suitable patients for cardiac resynchronization therapy by transthoracic echocardiography]. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol* 16(1): 10-19.
- Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, Carson P, DiCarlo L, DeMets D, White BG, DeVries DW, Feldman AM (2004). Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 350(21): 2140-2150.
- Butter C, Auricchio A, Stellbrink C, Fleck E, Ding J, Yu Y, Huvelle E, Spinelli J (2001). Effect of resynchronization therapy stimulation site on the systolic function of heart failure patients. *Circulation* 104(25): 3026-3029.
- Butter C (2005). [Effect of cardiac resynchronization therapy (CRT) on exercise tolerance, functional capacity and quality of life in patients with congestive heart failure]. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol* 16(1): 20-27.
- Cazeau S, Ritter P, Lazarus A, Gras D, Backdach H, Mundler O, Mugica J (1996). Multisite pacing for end-stage heart failure: early experience. *Pacing Clin Electrophysiol* 19(11 Pt 2): 1748-1757.

- Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, Walker S, Varma C, Linde C, Garrigue S, Kappenberger L, Haywood GA, Santini M, Bailleul C, Daubert JC (2001). Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *N Engl J Med* 344(12): 873-880.
- Cazeau S, Bordachar P, Jauvert G, Lazarus A, Alonso C, Vandrell MC, Mugica J, Ritter P (2003). Echocardiographic modeling of cardiac dyssynchrony before and during multisite stimulation: a prospective study. *Pacing Clin Electrophysiol* 26(1 Pt 2): 137-143.
- CIBIS-II Investigators (1999). The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 353(9146): 9-13.
- Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L (2005a). The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 352(15): 1539-1549.
- Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, Klein W, Tavazzi L (2005b). Baseline characteristics of patients recruited into the CARE-HF study. *Eur J Heart Fail* 7(2): 205-214.
- Cohn JN, Johnson G, Ziesche S, Cobb F, Francis G, Tristani F, Smith R, Dunkman WB, Loeb H, Wong M, et al. (1991). A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 325(5): 303-310.
- Cohn JN and Tognoni G (2001). A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 345(23): 1667-1675.
- CONSENSUS Trial Study Group (1987). Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 316(23): 1429-1435.

- Costanzo MR, Augustine S, Bourge R, Bristow M, O'Connell JB, Driscoll D, Rose E (1995). Selection and treatment of candidates for heart transplantation. A statement for health professionals from the Committee on Heart Failure and Cardiac Transplantation of the Council on Clinical Cardiology, American Heart Association. *Circulation* 92(12): 3593-3612.
- D'Ascia C, Cittadini A, Monti MG, Riccio G, Sacca L (2006). Effects of biventricular pacing on interstitial remodelling, tumor necrosis factor-alpha expression, and apoptotic death in failing human myocardium. *Eur Heart J* 27(2): 201-206.
- Daubert JC, Ritter P, Le Breton H, Gras D, Leclercq C, Lazarus A, Mugica J, Mabo P, Cazeau S (1998). Permanent left ventricular pacing with transvenous leads inserted into the coronary veins. *Pacing Clin Electrophysiol* 21(1 Pt 2): 239-245.
- Diaz-Infante E, Mont L, Leal J, Garcia-Bolao I, Fernandez-Lozano I, Hernandez-Madrid A, Perez-Castellano N, Sitges M, Pavon-Jimenez R, Barba J, Caverio MA, Moya JL, Perez-Isla L, Brugada J (2005). Predictors of lack of response to resynchronization therapy. *Am J Cardiol* 95(12): 1436-1440.
- Dig-Trial. Digitalis Investigation Group (1997). The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 336(8): 525-533.
- Ellenbogen KA, Wood MA, Klein HU (2005). Why should we care about CARE-HF? *J Am Coll Cardiol* 46(12): 2199-2203.
- Epstein AE, Carlson MD, Fogoros RN, Higgins SL, Venditti FJ, Jr. (1996). Classification of death in antiarrhythmia trials. *J Am Coll Cardiol* 27(2): 433-442.
- Erdogan A, Rueckleben S, Tillmanns HH, Waldecker B (2003). Proportion of candidates for cardiac resynchronization therapy. *Pacing Clin Electrophysiol* 26(1 Pt 2): 152-154.
- Farwell D, Patel NR, Hall A, Ralph S, Sulke AN (2000). How many people with heart failure are appropriate for biventricular resynchronization? *Eur Heart J* 21(15): 1246-1250.

- Feldman AM, de Lissovoy G, Bristow MR, Saxon LA, De Marco T, Kass DA, Boehmer J, Singh S, Whellan DJ, Carson P, Boscoe A, Baker TM, Gunderman MR (2005). Cost effectiveness of cardiac resynchronization therapy in the Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) trial. *J Am Coll Cardiol* 46(12): 2311-2321.
- Felker GM, Shaw LK, O'Connor CM (2002). A standardized definition of ischemic cardiomyopathy for use in clinical research. *J Am Coll Cardiol* 39(2): 210-218.
- Figulla HR, Gietzen F, Zeymer U, Raiber M, Hegselmann J, Soballa R, Hilgers R (1996). Diltiazem improves cardiac function and exercise capacity in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. Results of the Diltiazem in Dilated Cardiomyopathy Trial. *Circulation* 94(3): 346-352.
- Fisch C (1997). Electrocardiography. In: Braunwald E ed. *Heart disease. A Textbook of cardiovascular medicine*. Philadelphia: W.B. Saunders Company: 108-152
- Fish JM, Di Diego JM, Nesterenko V, Antzelevitch C (2004). Epicardial activation of left ventricular wall prolongs QT interval and transmural dispersion of repolarization: implications for biventricular pacing. *Circulation* 109(17): 2136-2142.
- Foster AH, Gold MR, McLaughlin JS (1995). Acute hemodynamic effects of atrio-biventricular pacing in humans. *Ann Thorac Surg* 59(2): 294-300.
- Gasparini M, Mantica M, Galimberti P, Bocciolone M, Genovese L, Mangiavacchi M, Marchesina UL, Faletra F, Klersy C, Coates R, Gronda E (2003). Is the left ventricular lateral wall the best lead implantation site for cardiac resynchronization therapy? *Pacing Clin Electrophysiol* 26(1 Pt 2): 162-168.
- Gasparini M, Mantica M, Galimberti P, Genovese L, Pini D, Faletra F, Marchesina UL, Mangiavacchi M, Klersy C, Gronda E (2003). Is the outcome of cardiac resynchronization therapy related to the underlying etiology? *Pacing Clin Electrophysiol* 26(1 Pt 2): 175-180.

- Gilard M, Mansourati J, Etienne Y, Larlet JM, Truong B, Bosch J, Blanc JJ (1998). Angiographic anatomy of the coronary sinus and its tributaries. *Pacing Clin Electrophysiol* 21(11 Pt 2): 2280-2284.
- Gold MR, Feliciano Z, Gottlieb SS, Fisher ML (1995). Dual-chamber pacing with a short atrioventricular delay in congestive heart failure: a randomized study. *J Am Coll Cardiol* 26(4): 967-973.
- Goldstein DJ, Oz MC, Rose EA (1998). Implantable left ventricular assist devices. *N Engl J Med* 339(21): 1522-1533.
- Gregoratos G, Abrams J, Epstein AE, Freedman RA, Hayes DL, Hlatky MA, Kerber RE, Naccarelli GV, Schoenfeld MH, Silka MJ, Winters SL (2002). ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices--summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/NASPE Committee to Update the 1998 Pacemaker Guidelines). *J Am Coll Cardiol* 40(9): 1703-1719.
- Grigioni F, Carinci V, Boriani G, Bracchetti G, Potena L, Magnani G, Bacchi-Reggiani L, Magelli C, Branzi A (2002). Accelerated QRS widening as an independent predictor of cardiac death or of the need for heart transplantation in patients with congestive heart failure. *J Heart Lung Transplant* 21(8): 899-902.
- Grimm W, Sharkova J, Funck R, Maisch B (2003). How many patients with dilated cardiomyopathy may potentially benefit from cardiac resynchronization therapy? *Pacing Clin Electrophysiol* 26(1 Pt 2): 155-157.
- Hampton JR, van Veldhuisen DJ, Kleber FX, Cowley AJ, Ardia A, Block P, Cortina A, Cserhalmi L, Follath F, Jensen G, Kayanakis J, Lie KI, Mancina G, Skene AM (1997). Randomised study of effect of ibopamine on survival in patients with advanced severe heart failure. Second Prospective Randomised Study of Ibopamine on Mortality and Efficacy (PRIME II) Investigators. *Lancet* 349(9057): 971-977.

- Higgins SL, Hummel JD, Niazi IK, Giudici MC, Worley SJ, Saxon LA, Boehmer JP, Higginbotham MB, De Marco T, Foster E, Yong PG (2003). Cardiac resynchronization therapy for the treatment of heart failure in patients with intraventricular conduction delay and malignant ventricular tachyarrhythmias. *J Am Coll Cardiol* 42(8): 1454-1459.
- Hochleitner M, Hortnagl H, Hortnagl H, Fridrich L, Gschnitzer F (1992). Long-term efficacy of physiologic dual-chamber pacing in the treatment of end-stage idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 70(15): 1320-1325.
- Hoppe UC, Bohm M, Dietz R, Hanrath P, Kroemer HK, Osterspey A, Schmaltz AA, Erdmann E (2005). [Guidelines for therapy of chronic heart failure]. *Z Kardiol* 94(8): 488-509.
- Kadish A, Dyer A, Daubert JP, Quigg R, Estes NA, Anderson KP, Calkins H, Hoch D, Goldberger J, Shalaby A, Sanders WE, Schaechter A, Levine JH; Defibrillators in Non-Ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation (DEFINITE) Investigators (2004). Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2004;350(21): 2151-2158.
- Kalahasti V, Nambi V, Martin DO, Lam CT, Yamada D, Wilkoff BL, Niebauer MJ, Jaeger FJ, Tchou PJ, Chung MK (2003). QRS duration and prediction of mortality in patients undergoing risk stratification for ventricular arrhythmias. *Am J Cardiol* 92(7): 798-803.
- Kass DA, Chen CH, Curry C, Talbot M, Berger R, Fetters B, Nevo E (1999). Improved left ventricular mechanics from acute VDD pacing in patients with dilated cardiomyopathy and ventricular conduction delay. *Circulation* 99(12): 1567-1573.
- Kass DA (2005). Cardiac resynchronization therapy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 16 Suppl 1: S35-41.

- Klein RC, Raitt MH, Wilkoff BL, Beckman KJ, Coromilas J, Wyse DG, Friedman PL, Martins JB, Epstein AE, Hallstrom AP, Ledingham RB, Belco KM, Greene HL (2003). Analysis of implantable cardioverter defibrillator therapy in the Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillators (AVID) Trial. *J Cardiovasc Electrophysiol* 14(9): 940-948.
- Knebel F, Reibis RK, Bondke HJ, Witte J, Walde T, Eddicks S, Baumann G, Borges AC (2004). Tissue Doppler echocardiography and biventricular pacing in heart failure: patient selection, procedural guidance, follow-up, quantification of success. *Cardiovasc Ultrasound* 2(1): 17.
- Knight BP, Goyal R, Pelosi F, Flemming M, Horwood L, Morady F, Strickberger SA (1999). Outcome of patients with nonischemic dilated cardiomyopathy and unexplained syncope treated with an implantable defibrillator. *J Am Coll Cardiol* 33(7): 1964-1970.
- Leclercq F, Hager FX, Macia JC, Mariottini CJ, Pasquie JL, Grolleau R (1999). Left ventricular lead insertion using a modified transseptal catheterization technique: A totally endocardial approach for permanent biventricular pacing in end-stage heart failure. *Pacing Clin Electrophysiol* 22(11): 1570-1575.
- Lecoq G, Leclercq C, Leray E, Crocq C, Alonso C, de Place C, Mabo P, Daubert C (2005). Clinical and electrocardiographic predictors of a positive response to cardiac resynchronization therapy in advanced heart failure. *Eur Heart J* 26(11): 1094-1100.
- Lemke B, Nowak B, Pfeiffer D (2005). [Guidelines for heart pacemaker therapy]. *Z Kardiol* 94(10): 704-720.
- Leon AR, Greenberg JM, Kanuru N, Baker CM, Mera FV, Smith AL, Langberg JJ, DeLurgio DB (2002). Cardiac resynchronization in patients with congestive heart failure and chronic atrial fibrillation: effect of upgrading to biventricular pacing after chronic right ventricular pacing. *J Am Coll Cardiol* 39(8): 1258-1263.

- Levy D, Kenchaiah S, Larson MG, Benjamin EJ, Kupka MJ, Ho KK, Murabito JM, Vasan RS (2002). Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. *N Engl J Med* 347(18): 1397-1402.
- Linde C, Gadler F, Edner M, Nordlander R, Rosenqvist M, Ryden L (1995). Results of atrioventricular synchronous pacing with optimized delay in patients with severe congestive heart failure. *Am J Cardiol* 75(14): 919-923.
- Mao S, Shinbane JS, Ginsky MJ, Child J, Carson S, Oudiz RJ, Budoff MJ (2005). Coronary venous imaging with electron beam computed tomographic angiography: three-dimensional mapping and relationship with coronary arteries. *Am Heart J* 150(2): 315-322.
- Marcus GM, Rose E, Vilorio EM, Schafer J, De Marco T, Saxon LA, Foster E (2005). Septal to posterior wall motion delay fails to predict reverse remodeling or clinical improvement in patients undergoing cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol* 46(12): 2208-2214.
- McAlister FA, Tu JV, Newman A, Lee DS, Kimber S, Cujec B, Armstrong PW (2006). How many patients with heart failure are eligible for cardiac resynchronization? Insights from two prospective cohorts. *Eur Heart J* 27(3):323-329
- McMurray JJ and Stewart S (2000). Epidemiology, aetiology, and prognosis of heart failure. *Heart* 83(5): 596-602.
- McNamara DM, Holubkov R, Starling RC, Dec GW, Loh E, Torre-Amione G, Gass A, Janosko K, Tokarczyk T, Kessler P, Mann DL, Feldman AM (2001). Controlled trial of intravenous immune globulin in recent-onset dilated cardiomyopathy. *Circulation* 103(18): 2254-2259.
- Medina-Ravell VA, Lankipalli RS, Yan GX, Antzelevitch C, Medina-Malpica NA, Medina-Malpica OA, Droogan C, Kowey PR (2003). Effect of epicardial or biventricular pacing to prolong QT interval and increase transmural dispersion of repolarization: does resynchronization therapy pose a risk for patients predisposed to long QT or torsade de pointes? *Circulation* 107(5): 740-746.

- Meisel E, Pfeiffer D, Engelmann L, Tebbenjohanns J, Schubert B, Hahn S, Fleck E, Butter C (2001). Investigation of coronary venous anatomy by retrograde venography in patients with malignant ventricular tachycardia. *Circulation* 104(4): 442-447.
- Meluzin J, Novak M, Mullerova J, Krejci J, Hude P, Eisenberger M, Dusek L, Dvorak I, Spinarova L (2004). A fast and simple echocardiographic method of determination of the optimal atrioventricular delay in patients after biventricular stimulation. *Pacing Clin Electrophysiol* 27(1): 58-64.
- Middlekauff HR, Stevenson WG, Stevenson LW, Saxon LA (1993). Syncope in advanced heart failure: high risk of sudden death regardless of origin of syncope. *J Am Coll Cardiol* 21(1): 110-116.
- Molhoek SG, Bax JJ, Bleeker GB, Boersma E, van Erven L, Steendijk P, van der Wall EE, Schalij MJ (2004a). Comparison of response to cardiac resynchronization therapy in patients with sinus rhythm versus chronic atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 94(12): 1506-1509.
- Molhoek SG, Bax JJ, Boersma E, Van Erven L, Bootsma M, Steendijk P, Van Der Wall EE, Schalij MJ (2004b). QRS duration and shortening to predict clinical response to cardiac resynchronization therapy in patients with end-stage heart failure. *Pacing Clin Electrophysiol* 27(3): 308-313.
- Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Brown MW, Andrews ML (2002). Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 346(12): 877-883.
- Murdoch DR, Love MP, Robb SD, McDonagh TA, Davie AP, Ford I, Capewell S, Morrison CE, McMurray JJ (1998). Importance of heart failure as a cause of death. Changing contribution to overall mortality and coronary heart disease mortality in Scotland 1979-1992. *Eur Heart J* 19(12): 1829-1835.

- Nademanee K, Taylor R, Bailey WE, Rieders DE, Kosar EM (2000). Treating electrical storm: sympathetic blockade versus advanced cardiac life support-guided therapy. *Circulation* 102(7): 742-747.
- Nelson GS, Berger RD, Fetics BJ, Talbot M, Spinelli JC, Hare JM, Kass DA (2000). Left ventricular or biventricular pacing improves cardiac function at diminished energy cost in patients with dilated cardiomyopathy and left bundle-branch block. *Circulation* 102(25): 3053-3059.
- Osterziel KJ, Strohm O, Schuler J, Friedrich M, Hanlein D, Willenbrock R, Anker SD, Poole-Wilson PA, Ranke MB, Dietz R (1998). Randomised, double-blind, placebo-controlled trial of human recombinant growth hormone in patients with chronic heart failure due to dilated cardiomyopathy. *Lancet* 351(9111): 1233-1237.
- Packer M, Carver JR, Rodeheffer RJ, Ivanhoe RJ, DiBianco R, Zeldis SM, Hendrix GH, Bommer WJ, Elkayam U, Kukin ML, et al. (1991). Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure. The PROMISE Study Research Group. *N Engl J Med* 325(21): 1468-1475.
- Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, Shusterman NH (1996a). The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med* 334(21): 1349-1355.
- Packer M, O'Connor CM, Ghali JK, Pressler ML, Carson PE, Belkin RN, Miller AB, Neuberg GW, Frid D, Wertheimer JH, Cropp AB, DeMets DL (1996b). Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation Study Group. *N Engl J Med* 335(15): 1107-1114.
- Pappone C, Vicedomini G, Augello G, Mazzone P, Nardi S, Rosanio S (2003). Combining electrical therapies for advanced heart failure: the Milan experience with biventricular pacing-defibrillation backup combination for primary prevention of sudden cardiac death. *Am J Cardiol* 91(9A): 74F-80F.

- Penicka M, Bartunek J, De Bruyne B, Vanderheyden M, Goethals M, De Zutter M, Brugada P, Geelen P (2004). Improvement of left ventricular function after cardiac resynchronization therapy is predicted by tissue Doppler imaging echocardiography. *Circulation* 109(8): 978-983.
- Pires LA, Abraham WT, Young JB, Johnson KM (2006). Clinical predictors and timing of New York Heart Association class improvement with cardiac resynchronization therapy in patients with advanced chronic heart failure: results from the Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE) and Multicenter InSync ICD Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE-ICD) trials. *Am Heart J* 151(4): 837-843.
- Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J (1999). The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 341(10): 709-717.
- Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, Martinez FA, Dickstein K, Camm AJ, Konstam MA, Riegger G, Klinger GH, Neaton J, Sharma D, Thiyagarajan B (2000). Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial--the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet* 355(9215): 1582-1587.
- Pitzalis MV, Iacoviello M, Romito R, Guida P, De Tommasi E, Luzzi G, Anacclerio M, Forleo C, Rizzon P (2005). Ventricular asynchrony predicts a better outcome in patients with chronic heart failure receiving cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol* 45(1): 65-69.
- Porciani MC, Dondina C, Macioce R, Demarchi G, Pieragnoli P, Musilli N, Colella A, Ricciardi G, Michelucci A, Padeletti L (2005). Echocardiographic examination of atrioventricular and interventricular delay optimization in cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol* 95(9): 1108-1110.

- Priori SG, Schwartz PJ, Napolitano C, Bloise R, Ronchetti E, Grillo M, Vicentini A, Spazzolini C, Nastoli J, Bottelli G, Folli R, Cappelletti D (2003). Risk stratification in the long-QT syndrome. *N Engl J Med* 348(19): 1866-1874.
- Purerfellner H, Nesser HJ, Winter S, Schwierz T, Hornell H, Maertens S (2000). Transvenous left ventricular lead implantation with the EASYTRAK lead system: the European experience. *Am J Cardiol* 86(9 Suppl 1): K157-K164.
- Reuter S, Garrigue S, Bordachar P, Hocini M, Jais P, Haissaguerre M, Clementy J (2000). Intermediate-term results of biventricular pacing in heart failure: correlation between clinical and hemodynamic data. *Pacing Clin Electrophysiol* 23(11 Pt 2): 1713-1717.
- Reuter S, Garrigue S, Barold SS, Jais P, Hocini M, Haissaguerre M, Clementy J (2002). Comparison of characteristics in responders versus nonresponders with biventricular pacing for drug-resistant congestive heart failure. *Am J Cardiol* 89(3): 346-350.
- Richardson P, McKenna W, Bristow M, Maisch B, Mautner B, O'Connell J, Olsen E, Thiene G, Goodwin J, Gyarfas I, Martin I, Nordet P (1996). Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of cardiomyopathies. *Circulation* 93(5): 841-842.
- Rodriguez LM, Timmermans C, Nabar A, Beatty G, Wellens HJ (2003). Variable patterns of septal activation in patients with left bundle branch block and heart failure. *J Cardiovasc Electrophysiol* 14(2): 135-141.
- Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ, Heitjan DF, Stevenson LW, Dembitsky W, Long JW, Ascheim DD, Tierney AR, Levitan RG, Watson JT, Meier P, Ronan NS, Shapiro PA, Lazar RM, Miller LW, Gupta L, Frazier OH, Desvigne-Nickens P, Oz MC, Poirier VL (2001). Long-term mechanical left ventricular assistance for end-stage heart failure. *N Engl J Med* 345(20): 1435-1443.

- Rossillo A, Verma A, Saad EB, Corrado A, Gasparini G, Marrouche NF, Golshayan AR, McCurdy R, Bhargava M, Khaykin Y, Burkhardt JD, Martin DO, Wilkoff BL, Saliba WI, Schweikert RA, Raviele A, Natale A (2004). Impact of coronary sinus lead position on biventricular pacing: mortality and echocardiographic evaluation during long-term follow-up. *J Cardiovasc Electrophysiol* 15(10): 1120-1125.
- Shenkman HJ, Pampati V, Khandelwal AK, McKinnon J, Nori D, Kaatz S, Sandberg KR, McCullough PA (2002). Congestive heart failure and QRS duration: establishing prognosis study. *Chest* 122(2): 528-534.
- Shinbane JS, Girskey MJ, Mao S, Budoff MJ (2004). Thebesian valve imaging with electron beam CT angiography: implications for resynchronization therapy. *Pacing Clin Electrophysiol* 27(9): 1331-1332.
- Silver MA and Rowley NE (1988). The functional anatomy of the human coronary sinus. *Am Heart J* 115(5): 1080-1084.
- So CS (1993). *Praktische Elektrokardiographie*. 6. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- SOLVD (1991). Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD Investigators. *N Engl J Med* 325(5): 293-302.
- Stellbrink C (2005). [Cardiac resynchronization therapy--what will the future bring?]. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol* 16(1): 58-62.
- Stewart AL, Greenfield S, Hays RD, Wells K, Rogers WH, Berry SD, McGlynn EA, Ware JE, Jr. (1989). Functional status and well-being of patients with chronic conditions. Results from the Medical Outcomes Study. *Jama* 262(7): 907-913.
- Tantengco MV, Thomas RL, Karpawich PP (2001). Left ventricular dysfunction after long-term right ventricular apical pacing in the young. *J Am Coll Cardiol* 37(8): 2093-2100.

- Ukkonen H, Beanlands RS, Burwash IG, de Kemp RA, Nahmias C, Fallen E, Hill MR, Tang AS (2003). Effect of cardiac resynchronization on myocardial efficiency and regional oxidative metabolism. *Circulation* 107(1): 28-31.
- Vollmann D, Luthje L, Schott P, Hasenfuss G, Unterberg-Buchwald C (2006). Biventricular pacing improves the blunted force-frequency relation present during univentricular pacing in patients with heart failure and conduction delay. *Circulation* 113(7): 953-959.
- Waagstein F, Bristow MR, Swedberg K, Camerini F, Fowler MB, Silver MA, Gilbert EM, Johnson MR, Goss FG, Hjalmarson A (1993). Beneficial effects of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy. Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy (MDC) Trial Study Group. *Lancet* 342(8885): 1441-1446.
- Waggoner AD, Faddis MN, Gleva MJ, De Las Fuentes L, Osborn J, Heuerman S, Davila-Roman VG (2005). Cardiac resynchronization therapy acutely improves diastolic function. *J Am Soc Echocardiogr* 18(3): 216-220.
- Wilkoff BL, Cook JR, Epstein AE, Greene HL, Hallstrom AP, Hsia H, Kutalek SP, Sharma A (2002). Dual-chamber pacing or ventricular backup pacing in patients with an implantable defibrillator: the Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator (DAVID) Trial. *Jama* 288(24): 3115-3123.
- Young JB, Abraham WT, Smith AL, Leon AR, Lieberman R, Wilkoff B, Canby RC, Schroeder JS, Liem LB, Hall S, Wheelan K (2003). Combined cardiac resynchronization and implantable cardioversion defibrillation in advanced chronic heart failure: the MIRACLE ICD Trial. *Jama* 289(20): 2685-2694.
- Yu CM, Chau E, Sanderson JE, Fan K, Tang MO, Fung WH, Lin H, Kong SL, Lam YM, Hill MR, Lau CP (2002). Tissue Doppler echocardiographic evidence of reverse remodeling and improved synchronicity by simultaneously delaying regional contraction after biventricular pacing therapy in heart failure. *Circulation* 105(4): 438-445.

- Yu CM, Abraham WT, Bax J, Chung E, Fedewa M, Ghio S, Leclercq C, Leon AR, Merlino J, Nihoyannopoulos P, Notabartolo D, Sun JP, Tavazzi L (**2005a**). Predictors of response to cardiac resynchronization therapy (PROSPECT)--study design. *Am Heart J* 149(4): 600-605.
- Yu CM, Bleeker GB, Fung JW, Schalij MJ, Zhang Q, van der Wall EE, Chan YS, Kong SL, Bax JJ (**2005b**). Left ventricular reverse remodeling but not clinical improvement predicts long-term survival after cardiac resynchronization therapy. *Circulation* 112(11): 1580-1586.

SELBSTSTÄNDIGKEITSERKLÄRUNG

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und nur unter Verwendung der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe.

Jena, den 23.04.2007

DANKSAGUNG

Ich danke Herrn Prof. Dr. H.R. Figulla, Direktor der Klinik für Innere Medizin I, für die Unterstützung bei der Anfertigung dieser Arbeit, insbesondere für das Schaffen wissenschaftlicher Freiräume außerhalb der klinischen Tätigkeit und die kritische Durchsicht des Manuskripts.

Mein besonderer Dank gilt meinem langjährigen Kollegen und Lehrer, Herrn Privatdozent Dr. Helmut Kühnert, für die tägliche Unterstützung mit Rat und Tat sowohl bei praktischen klinischen als auch wissenschaftlichen Tätigkeiten.

Herrn Dr. med. Hans-Peter Pohl, mit dem zusammen ich 1999 die ersten biventrikulären Aggregate in Thüringen implantiert habe, gilt mein Dank ebenso wie allen anderen Kolleginnen und Kollegen der Klinik für Innere Medizin I, die bei der Implantation und Nachsorge der Systeme beteiligt waren. Insbesondere sind hier Herr Privatdozent Dr. Holger Sigusch und Herr Dr. med. Dirk Reinhardt zu nennen. Besonders danke ich Herrn Dr.-Ing. Matthias Heinke für die Optimierung der Aggregate mittels der Impedanzkardiographie.

Weiterhin gilt mein Dank allen Schwestern und Medizinisch-Technischen Assistentinnen der kardiologischen Funktionsabteilung für die stets zuverlässige Unterstützung bei den Implantationen und der Nachsorge der Aggregate.

Für die Zuweisung und sehr gute Nachsorge der Patienten bedanke ich mich bei Herrn Privatdozent Dr. G. Oltmanns (DRK-Krankenhaus Sömmerda), der kardiologischen Gemeinschaftspraxis Dres. Bernhardt/Buttkewitz/Masri-Zada (Gera) und Herrn Dr. med. P. Taubert (Klinikum Saalfeld) stellvertretend für alle auswärtigen Kolleginnen und Kollegen.

LEBENS LAUF

Persönlich

Name	Surber
Vorname	Ralf
geb. am	09.06.1966 in Gotha
Familienstand	verheiratet
Kinder	Tim, geb. 10.07.1996
Schule	1973-1985, Reifeprüfung 1985, Prädikat „Auszeichnung“
Wehrdienst	1985-1988
Studium	1988-1994 Friedrich-Schiller-Universität Jena, Humanmedizin
Prüfungen	1990 Physikum 1994 Staatsexamen Humanmedizin, Prädikat „Sehr gut“

Akademisch

Seit 1994	Arzt im Praktikum/Assistenzarzt/Kardiologe in der Klinik für Innere Medizin I (Kardiologie, Angiologie, Internistische Intensivtherapie) der Friedrich-Schiller-Universität Jena
04/1996	Approbation als Arzt
10/2002	Facharzt für Innere Medizin
11/2002	Teilgebietsbezeichnung Kardiologie
09/2006	Oberarzt der Klinik für Innere Medizin I
1996	Promotion: „Systemische Aktivierung der Makrophagen bei der Antigen-induzierten Arthritis der Maus, Prädikat „magna cum laude“, Medizinische Fakultät der FSU Jena
Seit 1996	Arbeitsgebiet Elektrophysiologie (invasive Diagnostik, Katheterablationen, Schrittmacher- und ICD-Programmierung)
Seit 1998	Implantation von Schrittmachern und ICD
Seit 1999	Implantation von biventrikulären Schrittmachern und ICD
Seit 2001	Linksherzkatheterdiagnostik
Seit 2006	Perkutane Koronarinterventionen